

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE & DE PHARMACIE
DE LYON

Année 1968

N° d'Ordre 117

**LA GUANASE, ENZYME DE CYTOLYSE HEPATIQUE
ETUDE EXPERIMENTALE ET VALEUR CLINIQUE
A PROPOS DE 258 OBSERVATIONS**

THÈSE

présentée

A LA FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 26 JUIN 1968

pour obtenir

LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

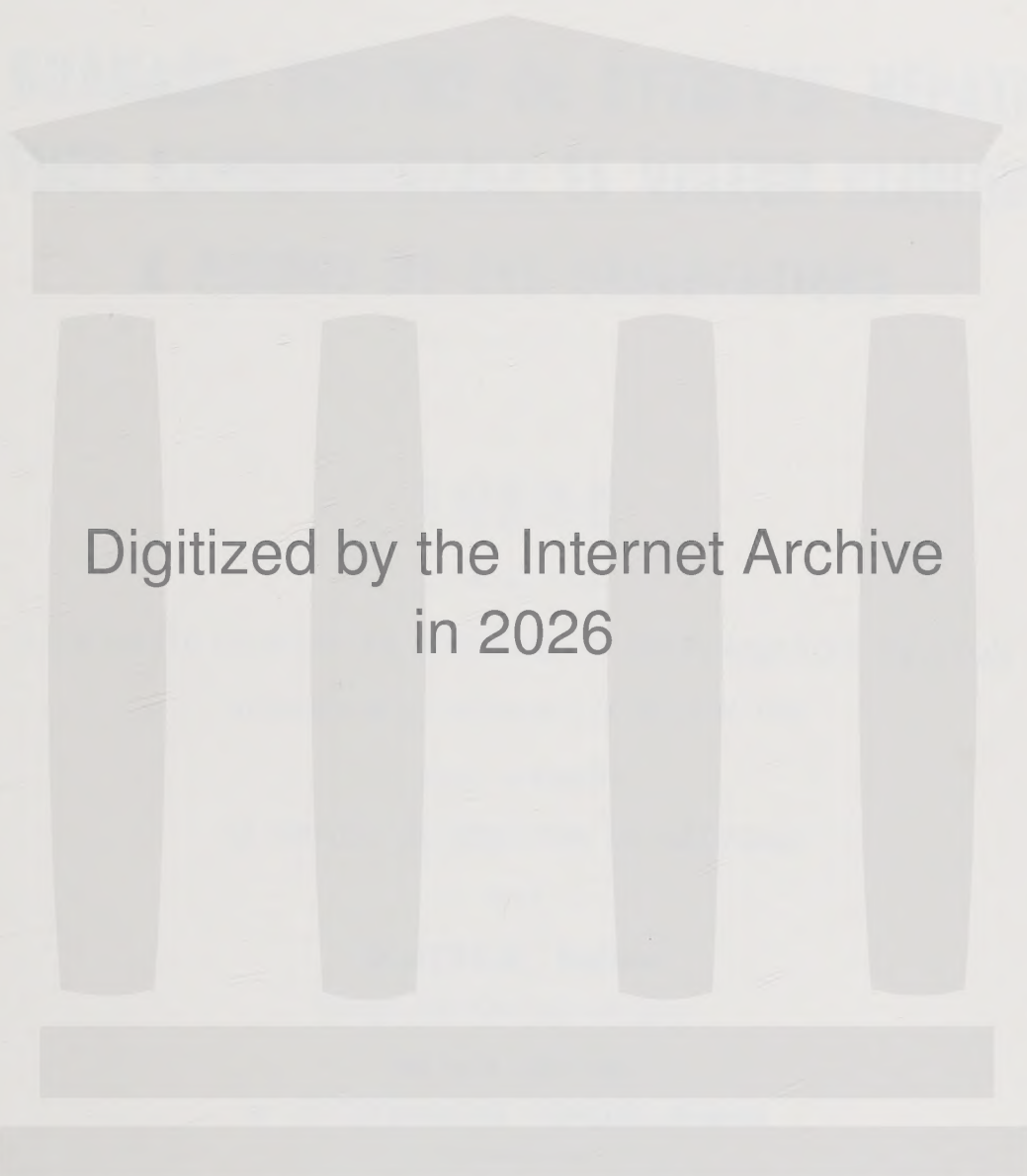
par

DIETSCH Robert

Interne des Hôpitaux de Lyon

Né le 9 Juin 1937

à VILLEFRANCHE s/SAONE (Rhône)



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552626_0005

**LA GUANASE, ENZYME DE CYTOLYSE HEPATIQUE
ETUDE EXPERIMENTALE ET VALEUR CLINIQUE
A PROPOS DE 258 OBSERVATIONS**

THÈSE

présentée

A LA FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 26 JUIN 1968

pour obtenir

LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par

DIETSCH Robert

Interne des Hôpitaux de Lyon

Né le 9 Juin 1937

à VILLEFRANCHE s/SAONE (Rhône)

FACULTE MIXTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE DE LYON

PERSONNEL DE LA FACULTE

Doyen Honoraire

M. H. HERMANN , Correspondant de l'Institut

Doyen

M. J. F. CIER

Assesseurs

MM. M. LEVRAT
J. DORCHE

Conseiller Administratif

M. H. PRUVOST

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. TRILLAT, GARIN, GATE, GABRIELLE, SANTY, DUCLOS,
GUILLEMINET, HERMANN, ROCHET, POLLOSSON, ENSELME,
WERTHEIMER, SARROUY, BANSSILLON, DECHAUME, LACROIX.

--

PROFESSEURS

MM. J. CIBERT	Clinique urologique
P. PONTUS	Physique biologique (détaché à Beyrouth)
M. CHAMBON	Chimie organique et toxicologie
F. PAUPERT-RAVAULT	Clinique médicale B
R. FROMENT	Clinique et prophylaxie cardio-vasculaires
P. CROIZAT	Clinique médicale C
P. MALLET-GUY	Clinique chirurgicale A
L. REVOL	Pharmacie galénique
H. PIGEAUD	Clinique obstétricale
J. BOURRET	Médecine du Travail
M. LEVRAT	Clinique médicale A
R. SOHIER	Bactériologie-Virologie-Immunologie
G. NETIEN	Botanique et Cryptogamie
P. BERTRAND	Clinique chirurgicale C
A. BADINAND	Chimie analytique pharmaceutique
B. DREVON	Pharmacie chimique et Pharmacologie
L. ROCHE	Médecine légale et Déontologie
J. COUDERT	Parasitologie et Pathologie exotique

MM. P. MOUNIER-KUHN	Clinique d'Oto-Rhino-Laryngologie et Audiophonologie
L. PAUFIQUE	Clinique Ophtalmologique
H. THIERS	Clinique de Dermatologie, Syphiligraphie et Allergologie
J. BRUN	Clinique de Pneumophtisiologie
J. CREYSSEL	Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique
M. DARGENT	Clinique carcinologique
M. BERGER (1)	Physique nucléaire appliquée à la Médecine
A. GUICHARD	Anatomie Pathologique
P. GIRARD	Clinique Neuro-Psychiatrique et d'Hygiène mentale
M. GIRARD	Clinique Médicale D
M. LATARJET	Anatomie
R. PEYCELON	Clinique Chirurgicale B
A. VACHON	Pathologie Médicale
P. GALY	Physio-Pathologie des Voies Respiratoires
J. PAPILLON	Radiologie
M. JEUNE	Clinique Médicale Infantile et Hygiène du Premier Age
A. GONIN	Thérapeutique
P. MONNET	Clinique Médicale Infantile B
J. CHATONNET	Physiologie B
P. GUINET	Clinique Endocrinologique
H. COLLET (1)	Chimie Générale et Pharmaceutique
A. TRILLAT	Clinique de Chirurgie Orthopédique
Ch. FREIDEL	Clinique Stomatologique
J. MARION	Clinique de Chirurgie et d'Orthopédie Infantiles
J. DORCHE	Matière Médicale et Législation Pharmaceutique
L. MANSUY	Neurochirurgie
L. REVOL (1)	Hématologie
J. LECUIRE (1)	Neurochirurgie
H. LIARAS (1)	Clinique chirurgicale propédeutique
L. PERROT	Chimie
J.F. CIER	Physiologie A
J. PERRIN	Thérapeutique Chirurgicale et Chirurgie Opératoire
P. GOINARD (1)	Clinique Thérapeutique chirurgicale et Chirurgie expérimentale
P. MICHAUD	Clinique de Chirurgie Cardiaque
M. PONT (1)	Séméiologie Médicale
J. TRAEGER	Clinique de Néphrologie et maladies métaboliques
J. MATHIEU	Clinique Gynécologique
G. FAUCON	Biologie Médicale et Pharmacodynamie
A. BERTOYE	Clinique des Maladies Infectieuses
G. VIGNON	Hydrologie Thérapeutique, Climatologie et Ecologie Sociale
D. VINCENT	Biochimie appliquée
A. CIER	Pharmacodynamie

MM. L. COLOBERT	Chimie Biologique et Médicale
P. MAGNIN	Physiologie et Pathologie obstétricales
J. THIVOLET	Hygiène et Action Sanitaire et Sociale
M. PLAUCHU (1)	Séméiologie et Médecine Générale
J. FRANCILLON	Séméiologie Chirurgicale
C. GIROD	Histologie et Embryologie
R. MALLEIN (1)	Chimie analytique
C. DESPIERRES (1)	Médecine Générale
M. JOUVET	Pathologie générale et expérimentale
X.....	Pathologie chirurgicale

(1) Professeur à titre personnel.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM. E. ROMAN	Parasitologie
J. FEROLDI	Anatomie pathologique
R. MORET	Physique biologique
L. ODOUX	Botanique et Cryptogamie
J.P. GARIN	Parasitologie
F. TOLOT	Médecine du Travail
E. PINET	Electro-Radiologie
D. COLOMB	Dermatologie
R. FRANCOIS	Pédiatrie
M. COLIN	Médecine Légale
F. LARBRE	Pédiatrie
J. GRAS	Chimie Biologique
R. MORNEX	Médecine Générale
J.O. PEYRIN	Physique Biologique

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES TITULAIRES

MM. R. CREYSSEL	Chimie biologique
J. GUYOTAT	Neuro-psychiatrie
J. DESCOTES	Chirurgie générale
M. TOMMASI	Anatomie pathologique
P. BUFFARD	Electro-Radiologie
E. LEJEUNE	Médecine générale et thérapeutique
Fr. de MOURGUES	Stomatologie
H. NAUSSAC	Maladies infectieuses
J. REBOUILLAT	Chirurgie générale
G. ROMAGNY	Pédiatrie
J.P. DELAHAYE	Médecine générale
R. DELEUZE	Anesthésiologie
M. GIRAUD	Electro-radiologie diagnostic et thérapeutique

MM. A. MICHEL	Anesthésiologie
R. LAMBERT	Médecine Générale
D. FRIES	Médecine Générale
R. GILLY	Pédiatrie
J. ROBERT	Médecine Générale
A. BOUCHET	Anatomie
M. BETHENOD	Pédiatrie
D. GERMAIN	Immunologie, sérologie, hématologie
J. C. KALB	Pneumo-phtisiologie
J. SOUSTELLE	Chirurgie générale
J. J. VIALA	Médecine générale
P. VINCENT	Bactériologie, parasitologie, virologie
J. A. BERTRAND	Chimie biologique
G. MARET	Chirurgie générale
J. VIALLIER-RAYNARD	Bactériologie
L. C. CHOLLAT	Electro-Radiologie
J. FLEURETTE	Bactériologie
R. FLANDROIS	Physiologie
P. MOREL	Hématologie
H. TERMET	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
A. FREDERICH	Pharmacologie
M. DAUDET	Chirurgie infantile
J. BRUNE	Médecine générale et Thérapeutique
R. LOMBARD-PLATET	Chirurgie générale
M. BOUVIER	Rhumatologie
F. FREYCON	Pédiatrie
C. LAPRAS	Neuro-chirurgie
M. PELLET	Physiologie
J. DUQUESNEL	Electro-Radiologie
H. DEJOUR	Orthopédie et Traumatologie
G. MOULIN	Dermato-Vénérologie
M. PERRIN FAYOLLE	Pneumo-phtisiologie
P. PALIARD	Médecine générale et Thérapeutique
A. MORGON	Oto-rhino laryngologie
M. PAUPERT-RAVAULT	Ophtalmologie
J. MOTIN	Anesthésiologie
J. PASQUIER	Médecine générale et Thérapeutique
J. L. VAUZELLE	Anatomie pathologique
J. C. CZYBA	Histologie et Embryologie
M. CABANAC	Physiologie
R. TOURAINE	Pneumo-phtisiologie
A. BEL	Médecine générale et Thérapeutique
F. CHARVET	Gynécologie-Obstétrique
M. MAYER	Cancérologie
G. BRAILLON	Anatomie et Chirurgie Générale
H. VILLIERS	Chirurgie générale
P. LOUISOT	Chimie biologique et Chimie des Explorations fonctionnelles

MM. J. COURJON	Neuro-Psychiatrie
J. LAIR	Stomatologie
Mme A. PINET	Electro-Radiologie

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES STAGIAIRES

MM. J. FAVRE-GILLY	Hématologie
G. RIFFAT	Hygiène
M. ROLLET	Pharmacie galénique
C. BIZOLLON	Physique

AGREGES EN EXERCICE

MM; A. NOTTER	Gynécologie obstétricale
M. DUMONT	Obstétrique
B. SCHOTT	Neuro-psychiatrie
M. DEVIC	Médecine générale
R. HUGONNIER	Ophtalmologie
G. ALLEGRE	Neuro-chirurgie
A. GARDE	Médecine générale
R. FAYSSE	Orthopédie
J. GAILLARD	Oto-rhino-laryngologie
A. PERRIN	Médecine générale
J. NORMAND	Médecine générale
A. MOUNIER-KUHN	Chirurgie générale
J. L. CHASSARD	Electro-radiologie
R. GARMIER	Obstétrique
P. DUMAS	Stomatologie
J. SCHNEPP	Orthopédie
G. NOEL	Médecine générale

Examineurs de la Thèse :

- Président: M. le Professeur M. GIRARD

- Assesseurs:

M. le Professeur J. DORCHE

M. le Professeur A. VACHON

M. le Professeur Agrégé A. BEL

A MA FEMME

A MES ENFANTS

Stéphanie et Jérôme .

A MES PARENTS

En témoignage de notre grande reconnaissance
de toute notre affection.

A MES BEAUX-PARENTS

Nous les assurons de notre profond attachement.

A MON ONCLE, LE DOCTEUR MARCEL CADEAC,
ET A SA FEMME.

A TOUTE MA FAMILLE

A TOUS MES AMIS

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR M. GIRARD

Nous lui devons notre orientation. Externe dans son Service, nous avons souhaité pouvoir à nouveau bénéficier de la clarté de son enseignement clinique dans l'atmosphère détendue qu'il a su créer autour de lui. Au cours de notre Internat, nous avons eu le plaisir de réaliser ce vœu.

Il a toujours fait part à notre égard d'une grande bienveillance et c'est avec joie que nous travaillerons prochainement à ses côtés puisqu'il a bien voulu nous compter parmi ses élèves.

Qu'il soit assuré de notre vive gratitude et de notre très respectueux attachement.

A NOS JUGES

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. DORCHE
PHARMACIEN DES HOPITAUX

L'équipe de pharmaciens qu'il dirige à l'Hôpital de la Croix-Rousse nous a apporté une aide précieuse dans la réalisation de ce travail.

Il a bien voulu accepter d'être notre juge et nous l'en remercions vivement.

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. VACHON

Son élégante discrétion, sa réserve, cachent un esprit extrêmement ouvert à tout son entourage et aux problèmes qui le préoccupent : toujours prêt à le faire bénéficier de son expérience clinique, de son jugement pondéré, il nous a conquis par sa personnalité.

Qu'il veuille bien trouver ici le témoignage de notre reconnaissance et de notre fidèle dévouement.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGÉ A. BEL

Il nous a séduit par l'étendue de ses connaissances, la clarté de leur exposé. Il a su allier un sens clinique aiguisé à une rigueur expérimentale qui fait notre admiration. Très accessible à tous, il nous a conseillé dans ce travail avec une bienveillance dont nous le remercions aujourd'hui.

Qu'il soit assuré de notre profonde et amicale reconnaissance.

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX

EXTERNAT

MONSIEUR LE PROFESSEUR CH. CLAVEL
MONSIEUR LE PROFESSEUR J. CREYSSEL
MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE G. de MOURGUES
MONSIEUR LE DOCTEUR A. BROCHIER
MONSIEUR LE PROFESSEUR P. MAGNIN
MONSIEUR LE PROFESSEUR P. BERTRAND
MONSIEUR LE PROFESSEUR G. GUILLEMIN
MONSIEUR LE PROFESSEUR A. GONIN
MONSIEUR LE PROFESSEUR M. GIRARD

INTERNAT

MONSIEUR LE PROFESSEUR G. DESPIERRES
MONSIEUR LE DOCTEUR CH. OLLAGNIER
MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE R. GILLY
MONSIEUR LE PROFESSEUR L. ROCHE
MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE P. PALIARD
MONSIEUR LE PROFESSEUR F. TOLOT
MONSIEUR LE PROFESSEUR M. GIRARD
MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE A. BEL
MONSIEUR LE PROFESSEUR A. VACHON
MONSIEUR LE PROFESSEUR M. LEVRAT
MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE R. LAMBERT
MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE J. PASQUIER
MONSIEUR LE PROFESSEUR A. GONIN
MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE J.P. DELAHAYE

A TOUS CEUX QUI ONT PARTICIPE A CE TRAVAIL

Le Laboratoire de Recherches de la Clinique Médicale D ,
et plus particulièrement :

LE PROFESSEUR AGREGE A. BEL
LE DOCTEUR R. LEVRAT
LE DOCTEUR J. NESMOZ
MADEMOISELLE FAYOLLE

La partie expérimentale de ce travail leur est dûe.

MADEMOISELLE NYSEN, Assistante en Biologie.

La mise au point de nos dosages lui revient.
Qu'elle en soit sincèrement remerciée.

A TOUS LES INTERNES EN PHARMACIE DE L'HOPITAL DE
LA CROIX-ROUSSE

AUX DOCTEURS R. ALARY, J. GAUTHIER, B. MOULINIER ,
En reconnaissance de leurs conseils amicaux.

A NOS CONFERENCIERS D'EXTERNAT ET D'INTERNAT.

A NOS CAMARADES DE L'INTERNAT .

CHAPITRE I

GENERALITES

En moins d'un demi siècle nos connaissances sur la physiologie hépatique se sont étonnamment précisées.

Une grande partie du mérite en revient à FIESINGER et son école, CACHERA, JUSTIN BESANCON, CAZAL, BOIVIN et FAUVERT dont les études à la fois morphologiques et biologiques permirent de préciser les grands syndromes de la pathologie hépatique.

L'exploration fonctionnelle hépatique, en particulier s'est considérablement enrichie. Grâce à elle excluant le syndrome excréto-biliaire concernant la fonction exocrine du foie, on peut distinguer avec FAUVERT, deux grands troubles des activités métaboliques du foie.

- Le syndrome hépatoprive, rassemblant les tests de déficit cellulaire de l'insuffisance hépatique proprement dite c'est "Le syndrome du foie absent" (FAUVERT).

- Un second groupe, traduisant la pathologie du foie présent, c'est-à-dire les conséquences biologiques de l'agression hépatique. Dans ce groupe se place "Le syndrome de cytolyse" traduisant les conséquences de la lésion des cellules épithéliales hépatiques.

Le syndrome de cytolyse

Grâce à une série de travaux récents, ce syndrome de cytolyse a pris une expression biologique plus précise et plus complète. On attribue le terme de cytolyse à l'ensemble des modifications qui, à l'échelle cellulaire, vont du stade biochimique prémorphologique à la nécrose cellulaire, terme ultime.

. C'est ce premier stade, uniquement biochimique, qui présente le plus grand intérêt, permettant de déceler une affection hépatique à un stade infra-clinique. Expérimentalement les études de ce stade

initial montrent que quelle que soit la cause de la souffrance hépatique le premier trouble biochimique est un arrêt de la phosphorylation oxydative, dont le support se trouve au niveau des mitochondries. En l'absence d'A.T.P. survient un trouble rapide de la perméabilité de la membrane de ces mitochondries et des hépatocytes. Une fois arrêté le processus de production énergétique intracellulaire, la membrane de l'hépatocyte perdrait toute propriétés de perméabilisation active et les échanges ne se-raient plus que sous la dépendance des lois de l'équilibre physique.

Ce phénomène s'accompagne d'une fuite des différents constituants cellulaires dans les espaces vasculaires et biliaires qui baignent les hépatocytes et ce, avant même qu'il y ait éclatement histologique.

. Au 2ème stade, stade morphologique, on assiste successivement à la disparition de l'ergastoplasme, à l'apparition d'oedèmes ou ballonnisation cellulaire, à l'homogénéisation puis à la dissolution du cytoplasme avec modification des propriétés tinctoriales. Il y a enfin pycnose du noyau et éclatement proprement dit.

Quoiqu'il en soit, le stade de "lésion biochimique" qui précède la lyse cellulaire et a fortiori le stade de nécrose morphologiquement confirmée s'accompagnent précocement de modifications sériques. Les troubles de la perméabilité de la membrane cellulaire, ultérieurement la rupture de celle-ci, ont pour conséquence le passage dans le sang circulant des matériaux cellulaires (fer), d'activités vitaminiques (vitamine B 12), d'activités enzymatiques, que nous allons étudier en détail, toutes contenues dans la cellule hépatique. Leur apparition ou leur élévation dans le sérum signe l'existence d'une lésion plus ou moins sévère, totale ou partielle, réversible ou non.

LES ENZYMES SERIQUES

- Leur Support Cellulaire

Depuis une quinzaine d'années, le contenu cellulaire hépatique a été très largement exploré grâce aux techniques chimiques, histochimiques au microscope électronique.

Les enzymes intracellulaires ont été tout particulièrement l'objet de ces recherches auxquelles la centrifugation différentielle est venue apporter une aide décisive.

. Les mitochondries représentent un fort pourcentage de la masse du foie. Ces organites contiennent une quantité considérable d'enzymes en particulier l'essentiel des diastases d'oxyde production d'après HOGEBOM et ses collaborateurs et la succino-déhydrogénase, la glutamodéhydrogénase, la bétahydroxybutyrodéhydrogénase, l'alphaglycéro-

phosphodéhydrogénase, la déhydrogénase isocitrique, la choline et la betaine oxydase, la D aminoacide oxydase, l'adénosine 5 phosphatase et l'adénosine triphosphatase, la fumarase et enfin et surtout les TRANSAMINASES glutamo oxalo acétique (S. G. O. T.) et glutamopyruvique (S. G. P. T.). De plus les mitochondries feraient la synthèse de l'A. T. P.

. Le microsome (ou matériel particulaire du cytoplasme) contient également un certain nombre d'enzymes : estérases, cytochrome (réductase, uricase et surtout glucose 6 phosphatases).

. Plus récemment ont été mis en évidence et baptisés "LYSOSOME" de nouveaux organites intracellulaires qui contiennent des hydrolases : bétaglycuronidase, ribonucléase, désoxyribonucléase, cathepsine.

L'intérêt du dosage de ces enzymes dans le sérum est donc manifeste puisque leur libération rend compte de l'agression cellulaire et du site de cette agression.

Leur intérêt est donc certain dans les hépatites.

Ces enzymes libérés dans le sérum lors de l'hépatolyse sont donc multiples. Certaines sont connues depuis quelques années déjà et utilisées couramment en clinique; d'autres sont d'acquisition plus récente.

FAUVERT propose de classer ces enzymes hépatiques en trois groupes .

1 - Enzymes sériques dont la diminution a principalement la signification clinique d'une insuffisance fonctionnelle.

- Cholestérol-estérase
- Pseudocholinestérase
- Lipoprotéine lipase
- Pyruvate kinase

2 - Enzymes sériques dont l'augmentation a principalement la signification clinique d'une cholestase.

- Phosphatase alcaline
- Leucine aminopeptidase
- Gamma glutamyl transpeptidase
- 5 Nucléotidase
- Glycuronidase
- Glucose 6 phosphatase déhydrogénase

3 - Enzymes sériques dont l'augmentation a principalement la signification clinique d'une lésion hépato-cellulaire (cytolyse)

- Aldolases (F. 1-6 P et F1P)
- ARGINASE
- Gluco 6 phosphatase
- Glutathion réductase
- Alphahydroxybutyrate-déhydrogénase
- Isocitric déhydrogénase
- Lactic déhydrogénase
- Malic déhydrogénase
- Ornithine-Carbamyl-Transferase (O. C. T.)
- Phospho hexose isomérase
- Phospho gluco mutase
- Phospho gluconic-déhydrogénase
- Quinine oxydase
- Sorbitol déhydrogénase
- Transaminase glutamique oxalo acétique (S. G. O. T.)
- Transaminase glutamique pyruvique (S. G. P. T.)

en enfin la GUANASE que nous nous proposons d'étudier.

La multiplicité de ces enzymes est telle qu'il appartient au clinicien de faire un choix parmi elles. Ce choix obéit à 3 critères :

1- La spécificité.

L'enzyme libéré doit être aussi spécifique que possible de la cellule hépatique. L'échelle de spécificité est déterminée d'après les dosages d'activité enzymatique effectués au niveau des divers organes et d'après la détermination expérimentale de l'origine viscérale des activités enzymatiques du plasma.

2- La sensibilité.

L'établissement d'une échelle de sensibilité résulte d'une part de l'observation des variations d'activité, provoquées par la reproduction expérimentale de diverses affections hépato-cellulaires, d'autre part et surtout de l'expérience clinique.

3- Enfin pour que le dosage soit utilisé de manière courante en clinique, il est indispensable que la méthode de dosage soit simple.

CHAPITRE II

LA GUANASE

Enzyme spécifique du foie

Aussi connue sous le nom de GUANINE DEAMINASE ou GUANINE AMINO HYDROLASE, dénomination qui est d'ailleurs préférable.

La GUANASE est une enzyme jouant un rôle dans le métabolisme des purines, en catalysant la déamination de la GUANINE, base purique des acides nucléiques ou XANTHINE celle-ci étant ensuite convertie en acide urique en présence de XANTHINE OXYDASE ou XANTHINE DEHYDRASE.



La présence de la GUANASE fut découverte dans le foie en 1932 (SCHMIDT) mais depuis cette date très peu d'études furent effectuées à son sujet.

Il faut attendre 1964 pour que KNIGHTS, WHITEHOUSE, HUE et SANTOS mesurent à l'aide de la méthode spectrophotométrique basée sur les travaux de ROUSH et NORRIS, l'activité en GUANASE des différents tissus humains. Ils démontrent que l'activité en GUANASE des tissus normaux peut être classée en 3 groupes :

- Elevée : foie, rein, cerveau
- Intermédiaire : gros intestin et grêle
- Basse : tous les autres tissus mesurés.

Ils expriment leurs résultats dans le tableau suivant :

TISSUS	UNITES DE GUANASE
FOIE	78,8
REINS	66,4
CERVEAU	65,8
GROS INTESTIN	10,0
MUSCLE, OS	0

L'unité de guanase équivalant au nombre de microgrammes de GUANINE transformée en Xanthine par heure, par 50 mg de tissu frais.

Des résultats semblables furent rapportés par LEVINE R., HALL T.C. et HARRIS C.A.

En 1966, E. BOWKIEWICK SURMA et J. KRAWCZYNSKY de Varsovie, publient des chiffres tout à fait identiques concernant l'animal.

N° du rat	FOIE	REIN	CERVEAU	MUSCLE
I	2.750	1122	1382	175
II	2.750	1115	885	352
III	2.420	1352	1640	322
IV	2.750	1150	2075	77
V	2.650	1100	1902	55
VI	2.607			

x : Résultats donnés en microunités pour un gramme de tissu frais.

Les mêmes auteurs, fractionnant un foie homogénéisé par centrifugation donnent la distribution cellulaire suivante de l'activité de la guanase.

- Noyau = 15,2 %
- Mitochondries : 12,3 %
- Cytoplasme : 72,5 %

Chiffres tout à fait en accord avec les constatations de LAMIRANDE et ses collaborateurs.

Enfin, ces différents auteurs sont d'accord pour affirmer que le taux de GUANASE est négligeable dans le sérum, les globules rouges et les globules blancs, ce qui constitue un fait primordial.

Dernier fait intéressant : en 1963 R. LEVINE, T. C. HALL et C. A. HARRIS montrèrent que l'activité guanasique des tissus néoplasiques était sensiblement identique à celle des tissus normaux.

En conclusion de l'étude de ces différents dosages tissulaires, il semble donc résulter que seules les atteintes hépatiques, cérébrales et rénales sont susceptibles d'entraîner une élévation de la guanasémie.

La guanase semble donc être douée d'une certaine spécificité hépatique que nous demanderons aux études expérimentales et à la clinique de confirmer.

CHAPITRE III

METHODOLOGIE

I - MATERIEL D'ETUDE

Notre étude a porté sur 25 malades, hospitalisés dans le service du Professeur M. GIRARD, à l'Hôpital de la Croix-Rousse durant l'année 1967.

326 dosages ont été effectués chez 164 hommes et 94 femmes dont l'âge s'échelonnait entre 26 et 81 ans.

Tous nos dosages ont été effectués dans le laboratoire de l'Hôpital de la Croix-Rousse sous la direction de Monsieur le Professeur DORCHE, assisté de Mademoiselle NYSSSEN, assistante en Biologie.

Nos dosages étaient systématiquement couplés avec ceux des transaminases sériques (effectués selon la méthode de REITMAN et FRANKEL) et de l'O. C. T. (selon la technique de REICHARD).

Dans les maladies hépatobiliaires ces examens étaient en outre inclus dans un bilan hépatique comportant :

- Le taux de prothrombine (Temps de Quick)
- Le dosage du cholestérol total
- Le dosage de la bilirubine
- L'étude des tests de floculation : réaction de HANGER
réaction de KUNKEL
réaction de MAC LAGAN
- Le dosage des phosphatases alcalines (exprimé en unités BODANSKY)
- L'électrophorèse des protides
- Le dosage du fer sérique.

Lorsque cela était nécessaire à la confirmation du diagnostic des examens spéciaux : laparoscopie, scintigraphie hépatique, position

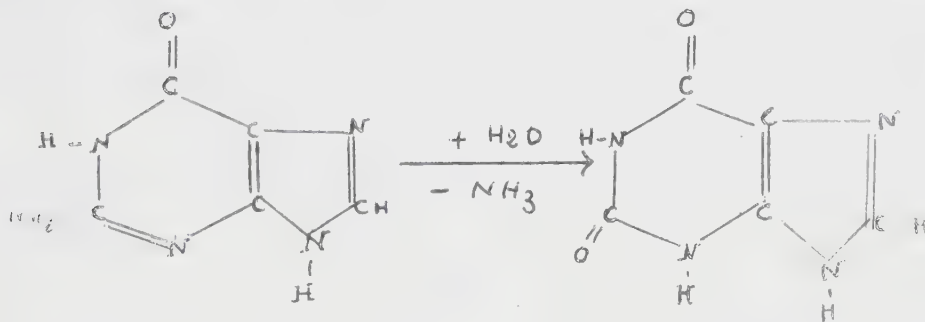
biopsie du foie étaient pratiqués.

Enfin ce sont parfois des constatations en cours d'inter-
tion ou de vérification anatomique qui vinrent étayer nos hypothèses.

II - METHODES DE DOSAGE

PRINCIPE

La guanase catalyse la déamination de la guanine en Xanthine.



METHODES

L'activité enzymatique peut donc être mesurée :

- soit en dosant la Xanthine apparue (par spectrophotométrie dans l'ultraviolet)
- soit en mesurant l'ammoniac libéré.

Ces deux méthodes sont à la base des nombreuses techniques de dosage décrites.

Les premières techniques employées utilisaient la première méthode.

C'est ainsi que KALCKAR en 1946 emploie la mesure spectrophotométrique à 290 m μ de la formation d'acide urique.

ROUSH et NORRIS en 1950, à l'aide de cette même méthode spectrophotométrique mesurent la diminution de l'absorption à 245 m μ due à la dégradation de la GUANINE en Xanthine.

Ces deux méthodes de réalisation difficile comportent des inconvénients :

- la méthode de KALCKAR demande au laboratoire une

déprotéinisation et une addition de Xanthine oxydase,

- celle de ROUSCH et NORRIS mesure la disparition du substrat comme un index de pourcentage de la réaction, mais la présence de Xanthine oxydase endogène produit invariablement une erreur dans la méthode optique suivant la disparition de la guanine. C'est pourquoi d'autres auteurs y ont apporté une modification par l'application de conditions d'anaérobiose destinées à empêcher l'oxydation de la Xanthine en acide urique.

La complexité de ces méthodes, le temps important requis pour leur application rendaient le dosage de la guanase sérique d'utilisation difficile en clinique comme moyen d'évaluation de la fonction hépatique. C'est pourquoi, d'autres méthodes ont été proposées, basées sur le dosage de l'ammoniac libéré, par la réaction de Berthelot.

C'est cette technique assez simple inspirée de celle de CARAWAY (1966) qui a été utilisée dans le service du Professeur DORCHE.

TECHNIQUE UTILISEEREACTIFS

Doivent tous être préparés avec de l'eau bidistillée.

- Guanine

. Stock 2 mg/ml
.....

Guanine MERCK	0,2 g
Eau bidistillée	90 ml
ClH concentré	2 ml

Chauffer légèrement pour dissoudre. Refroidir.
Compléter à 100 ml avec de l'eau bidistillée.

. Travail 0,2 mg/ml
.....

A préparer extemporanément comme suit :

Guanine stock	1 ml (à double trait)
Eau bidistillée	7 ml
NaOH 0,1 N	2 ml

La quantité de réactif préparée convient pour 8 dosages et
2 témoins guanine (voir plus loin)

- Tampon phosphate

$\text{PO}_4 \text{H}_2 \text{K}$	1,089 g
$\text{PO}_4 \text{H} \text{Na}_2$ anhydre	5,963 g
Eau bidistillée QSP	1000 ml

- Solutions étalons d'ammoniac

. Stock (2572 μg NH_4 /ml ou 143 μM NH_4 /ml)
.....

$\text{SO}_4 (\text{NH}_4)_2$ pur et sec	0,9434 g
$\text{SO}_4 \text{H}_2$ 0,1 N QSP	100 ml

. Travail (10,2 μg NH_4 /ml = 0,57 μM NH_4 /ml), obtenue
par dilution au 1/250 de la solution Stock dans l'eau bidistillée.

. Standard

Solution travail	5 ml	10 ml	15 ml	20 ml	25 ml
Eau bidistillée	30	25	20	15	10 ml
Tampon phosphate	50	50	50	50	50
$\mu\text{g NH}_4/\text{ml}$	1,02	2,04	3,06	4,08	5,10
$\mu\text{M NH}_4/\text{ml}$	0,056	0,113	0,170	0,226	0,283
Unités/ Internationales/litre	9,5	19	28,6	38,1	47,6

Toutes les solutions étalons d'ammoniac sont à conserver au réfrigérateur.

- Révélation de l'ammoniac formé

On utilise les réactifs des ammoniémies.

1 - Solution de Chlorure de Sodium

Chlorure de sodium pur pur et sec 9 g
 Eau bidistillée Q. S. P. 1000 ml
 Conservation excellente.

2 - Solution de phénol sodique pH = 8

Phénol (COOPER) fondue et blanc 25 g
 Na OH en pastilles 0,1 g
 Eau bidistillée Q. S. P. 1000 ml

Dissoudre le phénol dans une petite quantité d'eau bidistillée.
 Ajouter la soude. Compléter au trait de jauge.
 Se conserve en flacons colorés.
 A renouveler tous les deux mois.

3 - Solution de Nitroprussiate de sodium

. Solution mère.

Solution aqueuse de nitroprussiate de sodium à 10 % .
 Ajouter une égale quantité d'acide acétique cristallisable. Se conserve en flacon brun. A renouveler tous les deux mois.

. Solution fille

Solution mère 1 ml
 Eau bidistillée Q.S.P. 200 ml

Se conserve au maximum une semaine : flacon brun.

4 - Tampon phosphate1) Solution stock

Na OH 8 g
 Phosphate disodique 180 g
 Eau bidistillée Q.S.P. 1000 ml

Dissoudre les pastilles de soude dans environ 300 ml d'eau bidistillée, ajouter progressivement le phosphate en attendant sa dissolution après chaque addition.

2) Solution à préparer extemporanément.

Solution stock 50 ml
 Eau de Javel à 10° chlorométrique 2,5 ml

TECHNIQUE. Incubation

Dans des tubes à hémolyse rincés à l'eau bidistillée et placés depuis cinq minutes dans un B M à 37°, introduire :

	Témoin Sérum	Réaction Sérum	Témoin Phosphate (en faire deux)	Témoin Guanine (en faire deux)
Sérum	0,2 ml	0,2 ml		
Eau bidistillée			0,7 ml	0,2 ml
Tampon phosphate	1	1	1	1
Guanine travail réchauffée à 37°		0,5		0,5

Laisser tous les tubes très exactement 30 minutes à 37°.

Sortir les tubes du bain-marie et ajouter 0,5 ml de guanine aux Témoins-Sérums.

Transvaser aussitôt dans un godet de Technicon et opérer comme suit.

N. B. Dans le cas d'une série de dosages, pour pouvoir respecter exactement le temps d'incubation, on a intérêt à introduire les tubes de chaque sérum toutes les cinq minutes.

. Dosage de l' NH₃ libéré

Il est réalisé à l'autoanalyseur Technicon avec le manifold utilisé pour la détermination de l'ammoniac sanguin (schéma de montage ci-joint).

Filtres 630 m μ .

. Calculs

- Droite d'étalonnage.

Soustraire la valeur du témoin phosphate de toutes les solutions standard. Les résultats sont exprimés en Unités Internationales/litre.

On doit obtenir une droite passant parfaitement par l'origine.

(10 unités internationales correspondent sensiblement à 0,055 DO).

- Calcul des sérums

Pour chaque sérum, soustraire la valeur du témoin sérum de celle de la Réaction. La différence obtenue est directement reportée sur la droite d'étalonnage. On obtient ainsi le nombre d'unités internationales par litre de sérum.

- Intérêt du témoin guanine

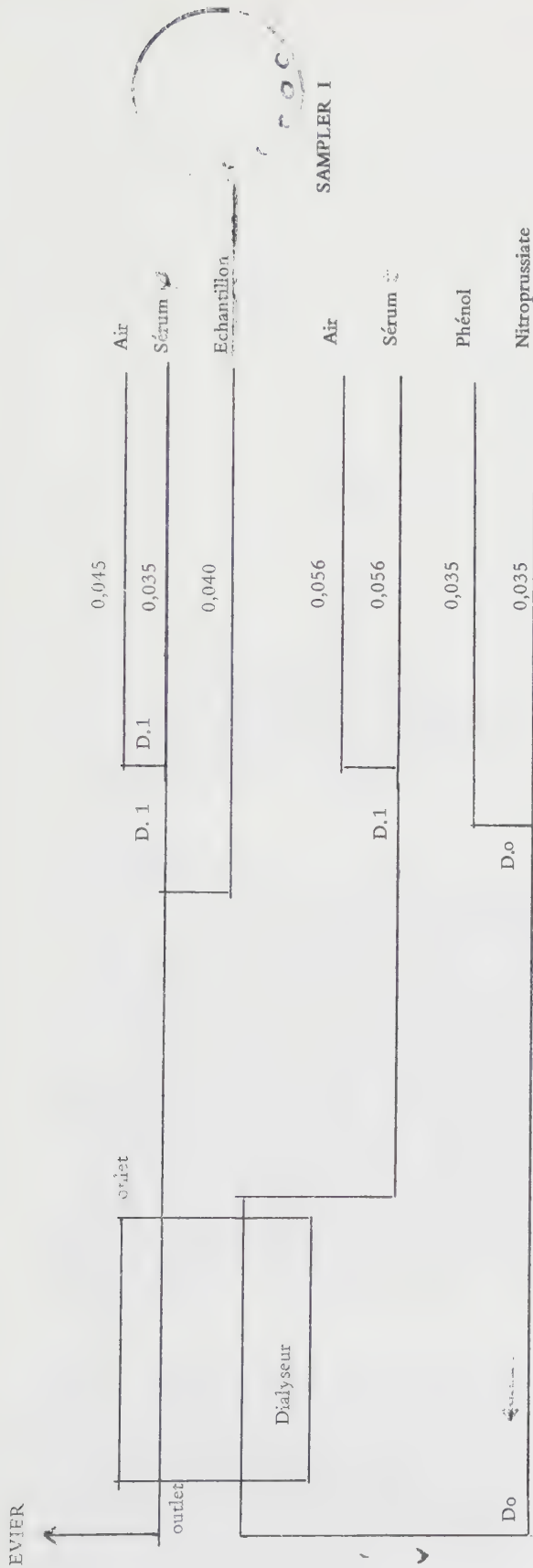
Ce témoin n'intervient pas dans les calculs, mais il est un reflet de la bonne conservation de la solution stock.

EXPRESSION DES RESULTATS

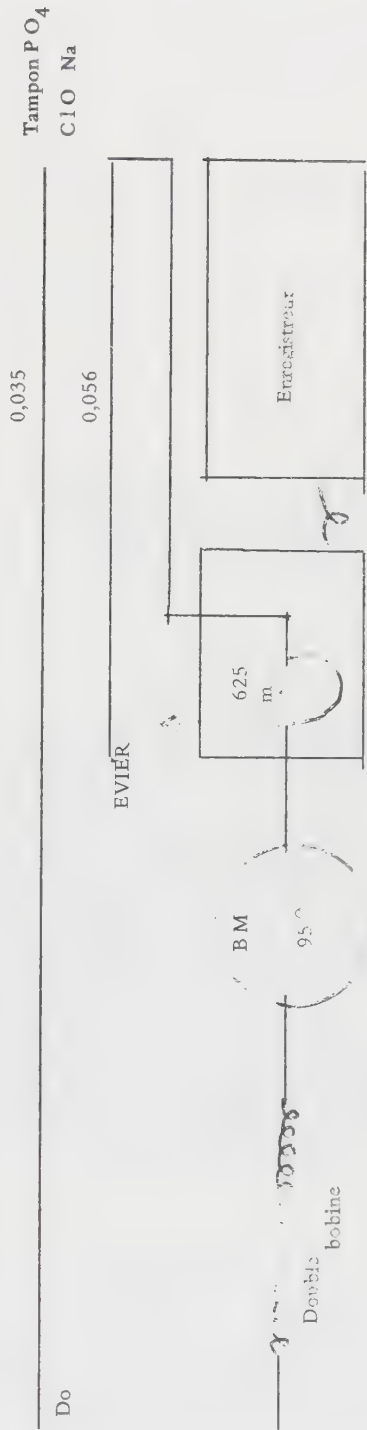
1 - Définition de l'unité internationale

Une unité de Guanase correspond à une micromole de guanine transformée en une minute par un litre de sérum.

2 - Chiffre normal chez l'homme : 0 à 3 unités/litre



Double
bobine



TABEAU I — SCHEMA DE MONTAGE DE L'APPAREIL TECHNICON —

CHAPITRE IV

ETUDE EXPERIMENTALE

Parallèlement à l'étude clinique, a été mené au laboratoire de recherche de la Clinique Médicale D, sous la direction du Professeur A. BEL, un travail expérimental, pour mettre en évidence la valeur de la guanasémie comme test de cytolyse.

Méthodes :

La nécrose hépatique aiguë a été réalisée par injection péritonéale unique de tétrachlorure de carbone à la dose de 0,10 ml/100 g chez des rats Wister pesant entre 200 et 280 g. Pour chaque animal, on pratiquait lors du sacrifice une ponction artérielle avec du matériel citraté. Sur le sérum, on dosait simultanément la guanase (technique de Garaway), les transaminases G. O. T. et G. P. T. selon la technique de Reitman et Frankel, et l'Ornithyl-Carbamyl-Transférase par la méthode automatique de Girard. Quatorze lots de 20 animaux ont été définis: un lot d'animaux témoins ne recevant aucune injection et treize lots d'animaux sacrifiés à des temps compris entre 15 minutes et 120 heures après l'injection de tétrachlorure de carbone. En raison de la létalité et des impératifs techniques, 260 animaux ont été retenus pour cette étude expérimentale.

Les résultats de cette expérimentation ont été les suivants :

- le taux de guanase du sérum non hémolysé est relativement élevé chez le rat : 42 unités en moyenne dans ce travail pour 31 animaux, mais c'est un fait connu (Knights-Bowkiewicz) et qui semble assez spécifique à cet animal.

- entre la 6^e et la 120^e heure qui suivent l'injection de tétrachlorure de carbone, on assiste à une augmentation régulière du taux de guanase sérique qui atteint son maximum (436 unités) à la 36^e heure. Puis s'amorce une chute rapide jusqu'à la 48^e heure, lente jusqu'à la 72^e heure; le taux normal n'est atteint qu'à la 96^e heure. Cette évolution de la guanase sérique est graphiquement assez superposable à celle des transaminases G. O. T. et G. P. T. et de l'O. C. T. Cependant la décroissance de l'O. C. T., aussi rapide, conduit l'enzyme à des taux normaux dès la 72^e heure, tandis que les transaminases qui retrouvent leur taux normal à la 96^e heure, ont une décroissance plus étalée.

En outre, il faut remarquer que l'élévation maxima de la guanasémie est très faible. Elle n'atteint que 10 fois le taux de base, tandis que celles de G. O. T., G. P. T., et O. C. T. sont respectivement de 48, 124 et 237 fois le taux de base.

Il semble exister une différence de sensibilité au tétrachlorure de carbone selon le sexe, la guanasémie étant plus élevée chez les animaux mâles au moment de la cytolysé maxima.

- Dans la période comprise entre 15 minutes et 6 heures après l'intoxication, l'O. C. T., à l'inverse des transaminases G. O. T. et G. P. T., subit des variations très nettes. Ainsi, dès la 15^e minute, l'O. C. T. atteint-elle 9 fois son taux de base et plus de 25 fois ce même niveau à la 3^e heure. Dans le même temps, la guanasémie, encore moins sensible que les transaminases, s'élève à peine (2 fois le taux de base à la 6^e heure) - ce phénomène mérite d'être particulièrement remarqué. Il est confirmé statistiquement par l'absence de corrélation entre O. C. T. et guanase pendant cette période de 6 heures. Ces résultats appellent quelques commentaires:

La guanase sérique est bien le reflet d'une nécrose cellulaire au même titre que les transaminases et l'O. C. T. comme le montrent les courbes évolutives simultanées. Toutefois sa sensibilité est nettement moindre que celle des 3 autres enzymes citées.

Le pic de guanasémie, à la 36^e heure, laisse prévoir selon Zimmermann l'emplacement cytoplasmique préférentiel de la guanase dans l'Hépatocyte. Des travaux antérieurs (Lamirande, Bowkiewicz) ont effectivement montré que la majorité de la guanase hépatique est localisée dans le cytoplasme.

Le maintien d'une activité guanasique relativement élevée après la 72^e heure est à rapporter soit à cette localisation cytoplasmique, soit à une demi-vie relativement longue de l'enzyme.

L'apparition retardée de la guanase dans le sérum à partir de la 6^e heure, contrastant avec l'issue presque immédiate de l'O. C. T. après l'injection de toxiques, confirme l'action métabolique très particu-

lière du tétrachlorure de carbone qui permet le passage de l'O. C. T. et non de la guanase avant que la nécrose histologique ne soit évidente.

CONCLUSIONS

La guanase semble localisée dans le cytoplasme hépatique. L'injection de tétrachlorure de carbone provoque une franche élévation de son taux sérique (spontanément élevé chez le rat) dont le maximum se situe à la 36e heure. Toutefois, cette élévation, comparée à celle des transaminases G. O. T. et G. P. T. et surtout de l'O. C. T., est de faible intensité, prolongée et d'apparition retardée. La guanasémie ne s'élève qu'au stade "cytolytique" de l'agression toxique et non au stade métabolique comme l' O. C. T.

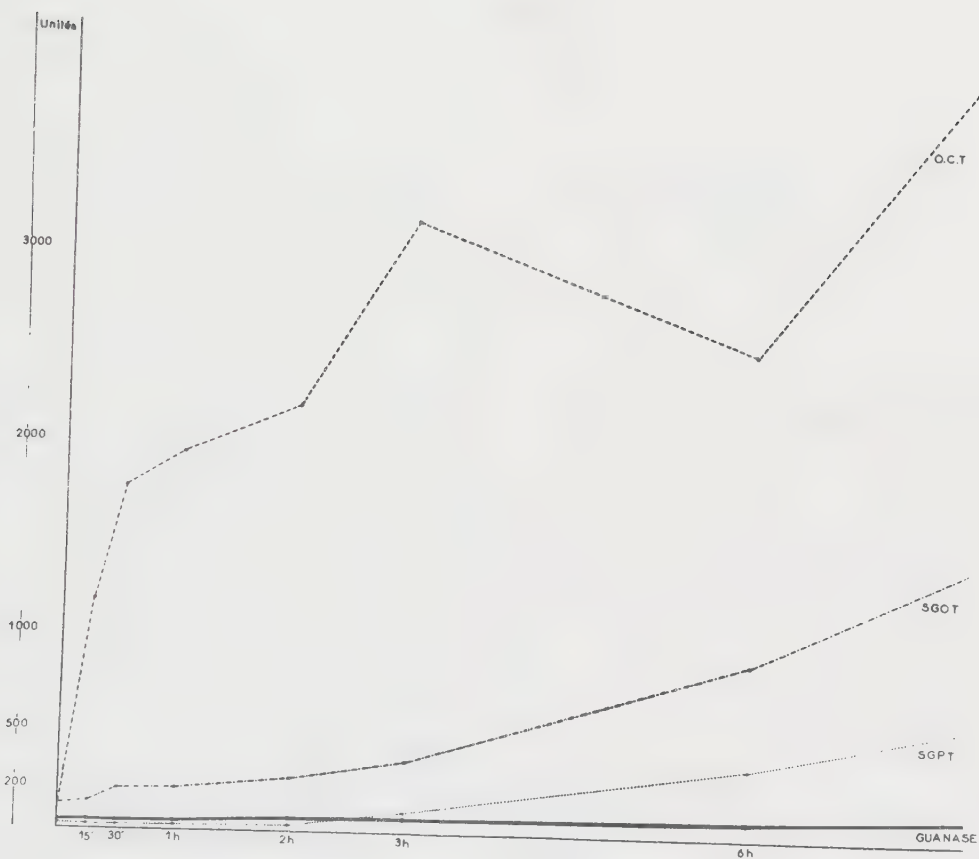
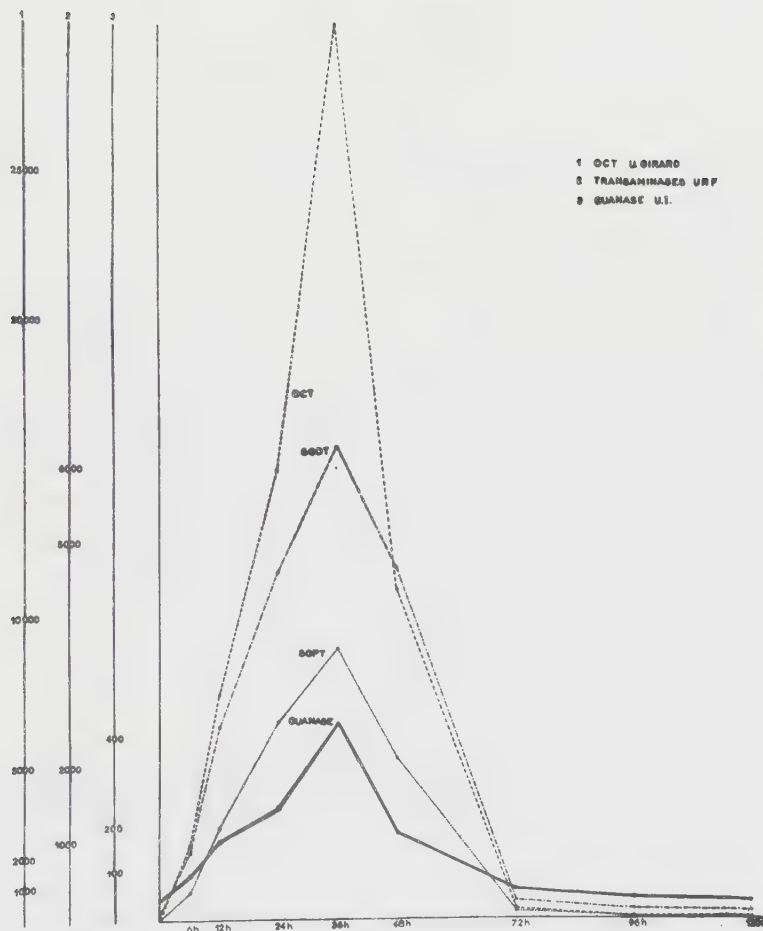


TABLEAU N° 2 — EVOLUTION DU TAUX DE LA GUANASEMIE DANS LES 6 PREMIERES HEURES DE L'INTOXICATION.



TABEAU N° 3 — EVOLUTION DU TAUX DE LA GUANASEMIE DANS LES 72 PREMIERES HEURES DE L'INTOXICATION.

CHAPITRE V

ETUDE CLINIQUE

Pour démontrer la spécificité hépatique de la GUANASE, il nous a paru intéressant d'opposer pour l'examen de nos résultats deux groupes de maladies :

- Celles qui n'ont aucune incidence hépatobiliaire,
- Les maladies du foie et de l'arbre biliaire.

Les observations réunies ont été séparées en trois catégories :

- 1) la première comportant 42 malades atteints de lésions pathologiques non digestives et sans incidence hépatobiliaire constitue le groupe témoin.
- 2) la seconde réunit 60 malades atteints d'affections de l'appareil digestif sans incidence hépatobiliaire.
- 3) la troisième où ont été groupées toutes les maladies hépato-biliaires comporte 156 observations.

I - MALADIES SANS INCIDENCE HEPATO-BILIAIRE

a) Le premier groupe d'affections non digestives, composé de 42 malades, 23 hommes et 19 femmes d'un âge moyen de 59 ans avec des extrêmes de 26 et 81 ans, comporte :

- . 7 cancers non digestifs (sein, poumon, ovaire...),
- . 7 affections cardio-vasculaires (insuffisance cardiaque, insuffisance circulatoire cérébrale ou coronarienne, maladies valvulaires, phlébites, périartérite noueuse),
- . 6 maladies métaboliques (diabète, hyperlipémie...)
- . 7 cas de dystonie neurovégétative,
- . 6 affections neurologiques (métastase cérébrale avec coma, sclérose en plaques, comitialité, état dépressif....)
- . 2 hémopathies (leucémie lymphoïde, anémie par myeloscélrose),
- . 7 états infectieux (pulmonaire ou urinaire)

b) Dans le second groupe composé de 60 malades, 47 hommes et 13 femmes, d'un âge moyen de 57 ans avec des extrêmes de 80 et 20 ans, atteints d'affections digestives sans incidence hépato-biliaire, on isole:

- des lésions oesophagiennes (3 cancers, 1 oesophagite)
- des lésions gastropyloroduodénales :
 - . 19 ulcères gastriques ou duodénaux,
 - . 5 cancers gastriques,
 - . 4 gastrites,
 - . 2 hernies hiatales,
 - . 1 tumeur bénigne,
 - . 1 hypertrophie pylorique
- des lésions coliques ou rectales
 - . 6 cancers coliques
 - . 2 cancers du rectum
 - . 2 polypes sigmoïdiens
 - . 5 sigmoïdites
 - . 2 colopathies fonctionnelles.

- des troubles dyspeptiques gastriques de type fonctionnel chez 7 malades.

L'étude des résultats du taux de la guanase sérique obtenus dans chacun de ces groupes présente un double intérêt.

I - En premier lieu, confirmer les données des dosages de la guanase tissulaire, en démontrant que en dehors des lésions hépatiques, cérébrales ou rénales les affections sans retentissement hépato-biliaire, qu'elles soient digestives ou extra-digestives ne s'accompagnent pas de perturbation du taux de cette enzyme.

Les chiffres obtenus dans nos deux groupes sont à cet égard éloquent, puisque le taux moyen observé est de 0,70 unités $\pm$ 1,30 et que sur 102 dosages pratiqués, 99 ne dépassent pas 3 unités soit 97,90 % des cas, y compris dans un cas d'affection cérébrale (Obs. 10.652: coma par tumeur cérébrale métastatique), et dans les affections myocardiques que nous avons pu observer.

Les 3 cas où nous avons observé une déviation de la Guanasémie, n'ont pas reçu d'explication. Il s'agissait de deux cas d'infection urinaire sans souffrance rénale manifeste (Obs. 8217 et 8351). L'élévation de la guanase était d'ailleurs modérée : 3,2 unités. Dans le dernier cas il s'agissait d'une grande psychasthénique ne présentant pas de lésion organique décelable. L'élévation de la guanase sérique était alors manifeste à 9,6 unités.

2 - En second lieu, l'étude comparée des dosages de la guanasémie, de l'océtémie et des transaminases sériques nous permet de conclure à une plus grande stabilité du dosage de la guanase sérique (cf. Tableau I^{er}). Ceci s'expliquant probablement par une moins grande sensibilité de cette enzyme.

C'est ainsi que dans nos deux groupes réunissant 102 malades, alors que l'on ne note que trois fois une élévation du taux de la guanasémie, soit dans 2,10 % des cas - si l'on retient comme limite supérieure de la normale du taux d' O. C. T. le chiffre de 300 unités - on observe 14 fois une élévation franche de ce taux soit dans 14,73 % des cas ; certains chiffres pouvant atteindre 1248 unités, ceci notamment dans des états infectieux pulmonaires ou urinaires.

De même pour les transaminases sériques - si l'on admet comme limite supérieure de la normale un taux de 50 unités par les SGOT et de 45 unités pour les SGPT - nous avons noté 24 fois des chiffres de SGOT élevés soit dans 25,53 % des cas par contre les SGPT n'étaient élevées que dans 5 cas soit 5,49 % des cas.

Ceci, en dehors des affections myocardiques, correspondait en général à des états infectieux pulmonaires ou urinaires ou à des états cachectiques néoplasiques sans lésion hépatique décelable.

Par contre aucun des taux moyens observés ne dépasse les limites de la normale :

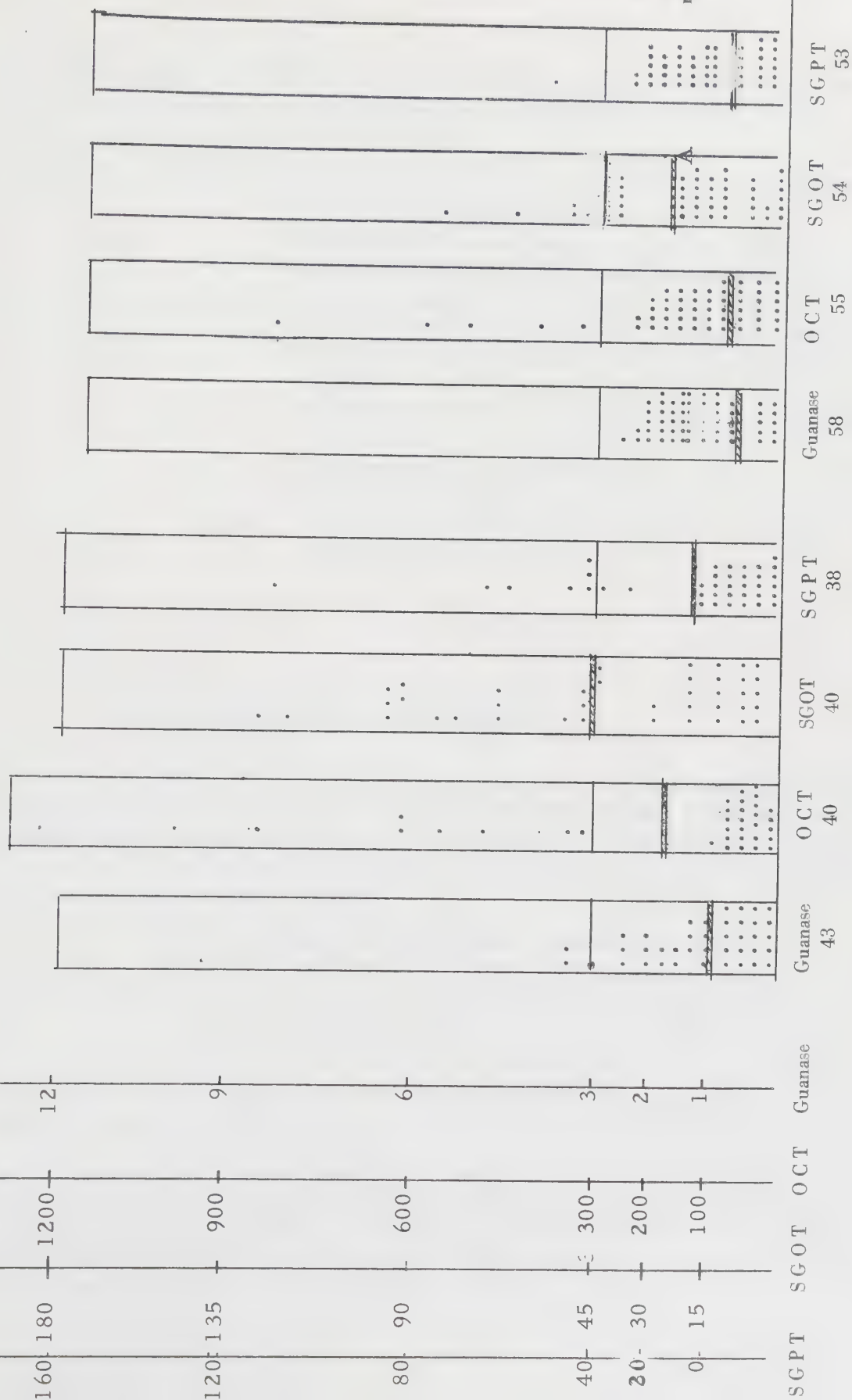
soit 0,70 unité pour la guanase,
 130,46 pour les O. C. T.
 35,54 pour les transaminases S. G. O. T.
 14,85 pour les S. G. P. T.

En conclusion si les données précédentes ne permettent pas d'affirmer encore le caractère spécifique du dosage de la guanase sérique, elles permettent de conclure à sa STABILITE et à son indépendance vis à vis de multiples agressions cellulaires, lors d'affections digestives sans retentissement hépato-biliaire et extra-digestives.

Et l'on peut au terme de cette étude confirmer que les taux normaux de la guanasémie se situent entre 0 et 3 unités, chiffres retenus par tous les auteurs.

L'étude des maladies hépato-biliaires va-t-elle nous apporter la preuve de sa spécificité hépatique et de sa sensibilité ?

~~taux~~
taux
moyen



Affections non Digestives

Affections Digestives sans Incid. néo. Hépat. - Biliaire

TABLEAU N° 4 - REPARTITION DES RESULTATS OBTENUS DANS LES 2 GROUPES TEMOINS.

II - MALADIE DU FOIE ET DE L'ARBRE BILIAIRE

156 malades font l'objet de cette étude.

- 28 atteints d'Hépatite aiguë
- 59 de cirrhose éthylique ou d'autre origine
- 20 présentaient un éthylisme chronique sans signes d'insuffisance hépatique
- 11 étaient porteurs d'ictère d'origine rétentionnelle
- 8 d'une maladie biliaire sans complication mécanique
- 17 présentaient un cancer hépatique primitif ou secondaire
- 6 une maladie pancréatique
- 4 une insuffisance hépato-biliaire
- enfin 3 des maladies hépatiques diverses (kyste hydatique, hépatite bilharzienne).

A - LES HEPATITES AIGÜES

Nous étudierons donc en premier lieu les hépatites aiguës. Ce groupe mérite en effet de retenir particulièrement notre attention du fait de l'importance du syndrome de cytolyse au cours de leur évolution.

La guanase sérique a pu être dosée dans 28 cas d'hépatite pouvant se décomposer ainsi :

- 27 cas d'hépatite infectieuse épidémique soit:
 - 22 cas d'hépatite Epidémique
 - 5 cas d'Hépatite Post-transfusionnelle ou sérique.
- 1 cas d'hépatite médicamenteuse ou toxique (Dolipol).

Il s'agissait de 17 femmes et 11 hommes dont l'âge s'étageait de 12 à 80 ans.

Ces affections ont bien entendu été étudiées à des moments variables de leur évolution mais la plupart des malades sont entrés dans le service en pleine phase d'état, c'est-à-dire en période ictérique, si bien qu'il n'a malheureusement pas été possible d'effectuer de dosages de la guanase en période pré-ictérique.

Les dosages ont été effectués à plusieurs reprises au cours de l'évolution, soit 86 dosages pour 28 malades et leurs résultats ont été groupés dans les tableaux ci-joints.

Pour l'analyse de ces résultats il nous faut distinguer en premier lieu deux phases évolutives :

- 1 - Les hépatites en évolution, c'est-à-dire en phase ictérique (26 cas).
- 2 - Les hépatites observées en fin d'évolution soit deux cas, d'un intérêt moins grand.

Parmi les premières, méritent d'être distinguées:

- les hépatites cytolytiques pures ou cytolytiques avec note cholostatique dans lesquelles le syndrome de cytolyse est au premier plan.

- les hépatites cholostatiques pures dans lesquelles le syndrome ré-tentionnel est alors dominant, les signes de cytolyse étant minimes ou absents.

a) Nous avons observé 24 cas d'hépatites cytolytiques pures ou comportant une note cholostatique. 24 fois la guanasémie était élevée soit dans 100 % des cas. La moyenne du chiffre le plus élevé atteint 20,22 u $\pm$ 14,0316 soit presque 7 fois le taux usuel.

Les chiffres de guanasémie les plus élevés ont atteint 50 unités soit plus de 16 fois le taux usuel et ceci au 40ème jour d'une hépatite à évolution trainante (Obs. 2%).

b) Par contre dans les deux formes cholostatiques pures observées (Obs. 14 et 18) la guanasémie est restée nulle, les autres tests de cytolyse étaient extrêmement discrets.

Il apparaît assez difficile de schématiser l'évolution de la courbe de la guanasémie au cours d'une hépatite aiguë.

Nous avons observé en fait deux sortes d'hépatites :

- . les hépatites aiguës d'évolution rapidement régressive dans lesquelles le syndrome de cytolyse n'est que transitoire et ,
- . les hépatites d'évolution prolongée qui représentent d'ailleurs le plus fort contingent des hépatites hospitalisées.

Dans le premier groupe, il semble qu'au 30ème jour de la maladie, tout soit rentré dans l'ordre. Les taux maxima s'observent entre le 5ème et 12ème jour de l'évolution.

Dans le second cas, nous avons observé des retours beaucoup

N°	DONNEES SIGNALITI- QUES	TYPE DE L'HEPATITE	BILIRUBINE TOTALE	DATE EN FONC- TION DE L'ICTERE	GUANASE	O.C.T.	TRANSAMINASES		PHOSPHATASES ALCALINES	PROTHROMBINE %
							SGOT	SGPT		
1	H. 22 ans Obs. 10.374	Virale	4	60°j	3,6		225	348	4.4	100
2	H. 20 ans Obs. 10.381	Virale	10	270°j	0,4	<5	32	16		88
3	H. 66 ans Obs. 10.378	Toxiques (Dolipol)	84 30 14 10	30°j 40°j 60°j 90°j	3.8 0 1,8 0	880 <5 44 24	94 78 70 21	44 27 13 10	12.6 28 4.8 4	64 68 88 78
4	H. 36 ans Obs. 10.598	Virale aigue	70 20 13,5	8°j 16°j 45°j	18.4 0,5 0	1.200 <5 <5	550 107 44	500 3 12	8 6 8	40 66 66
5	H. 80 ans Obs. 8.383	Virale sur lithiase vésiculaire	120 80	15°j 45°j	38.4 1,6	10.880 65	1.574 65	420 11	12 8,4	66 75
6	F. 71 ans Obs. 8.291	Virale sur fond de sclérose hépatique	20 1	30°j 120°j	11.6 0.7	2.208 242	228 65	58 16	6 7	68 82
7	F. 76 ans Obs. 8.304	Virale avec note cholostatique	50 19	12°j 21°j	27.6 1.1	1.744 <5	250 54	150 16	39 8	80 100
8	F. 21 ans Obs. 8.216	Virale rapidement regressive avec note cholostatique	48 15	3°j 11°j	20.8 2,8	704 440	665 131	660 340	16	88 90
9	H. 65 ans Obs. 8.363	Virale avec note cholostatique	160 100 10	0°j 30°j 60°j	26.7 3,4 0	1.760 336 <5	596 88 38	500 123 5	12.8 12.4 6	100 100 80
10	F. 25 ans Obs. 8.352	Virale avec note cholostatique	200 19,5	20°j 60°j	32.4 1	2.976 232	1.020 56	1.300 15	29,4 4	53 77
11	F. 45 ans	Post-transfusionnelle	140 3	50°j 90°j	0,7 4.5	536 420	191 191	150 78	11 6.2	56 73
12	F. 20 ans Obs. 8.274	Virale	150 145	8°j 12°j	4.2 0	552 200	530 125	570 126	6 12	29 62
13	H. 42 ans Obs. 10.420	Post-transfusionnelle	110 30 6	5°j 30°j 45°j	17 7.6 0.5	1.584 1.520 5	580 152 12	570 150 8	10 10 4.6	94 93
14	H. 49 ans Obs. 10.343	Virale à forte cholostatique	42 3	15°j 60°j	0 0.8	120 5	120 54	165 10	7 10	88 75
15	F. 50 ans Obs. 10.248	Post-transfusionnelle d'évolution mortelle	71	2°j	4,8	296	56		6	62
16	H. 35 ans Obs. 10.448	Virale d'évolution prolongée	36 22 9 2,5	21°j 35°j 65°j 100°j	10 3 2,8 3,6	1.096 680 336 544	370 160 65 122	140	6 4,8 4,2 5,8	62 60 70 70

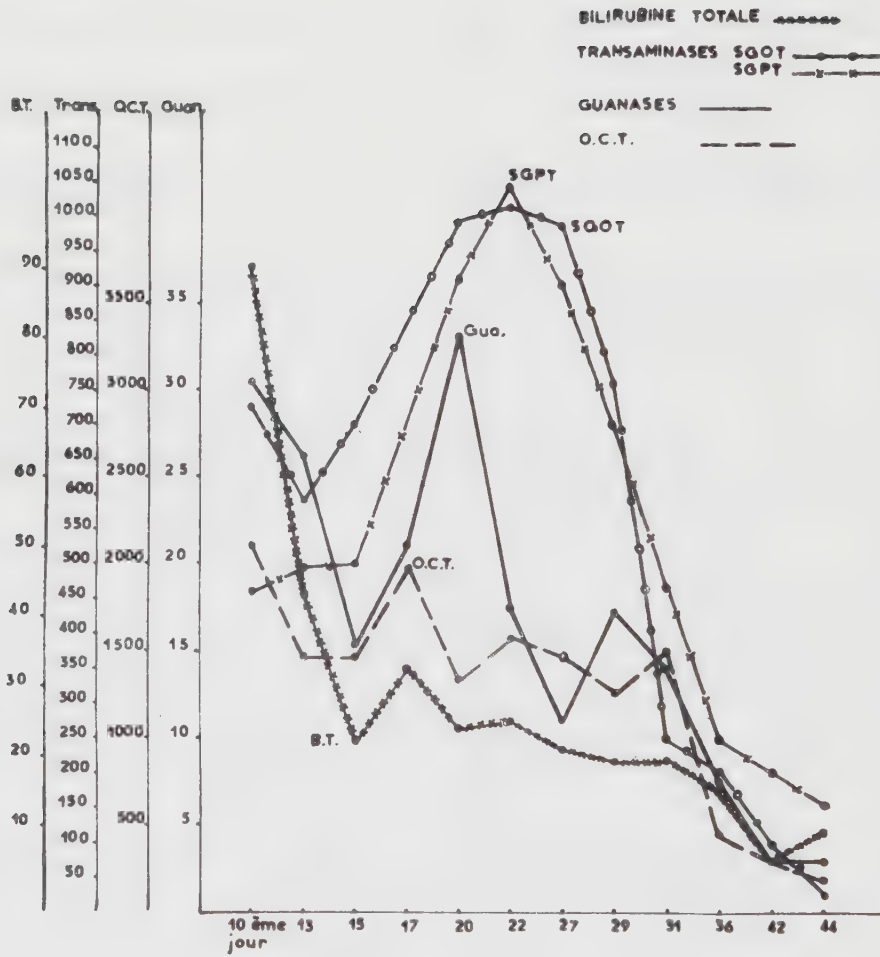


TABLEAU N° 6 - OBS N° 27

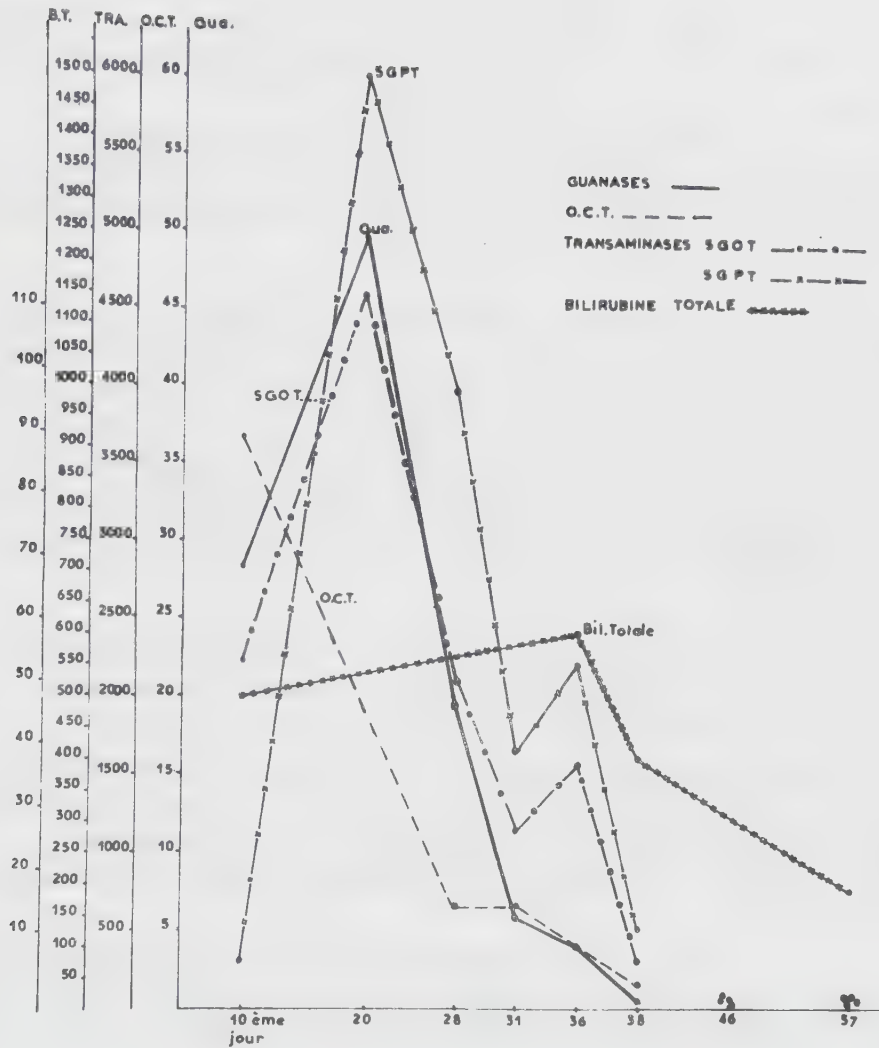


TABLEAU N° 7 - OBS N° 28

plus tardifs de la guanasémie à la normale, avec persistance d'un taux élevé parfois au delà du 45ème jour, signant alors la prolongation de l'hépatite. C'est ainsi que dans l'Observation n° 24, au 130 ème jour de l'évolution d'une hépatite post-transfusionnelle, la guanasémie s'élève à 13 unités, suivant en cela une évolution croissante.

Enfin, dans certains cas, on peut observer au cours de l'évolution un brusque pic d'élimination correspondant à une décharge cytolytique aiguë. C'est le cas de l'Observation 27 .

Nous n'avons jamais pu observer de véritables rechutes chez des malades en cours d'hospitalisation. Mais il semble bien, d'ores et déjà que l'on puisse accorder à la persistance de l'élévation de la guanasémie la valeur d'un test d'évolutivité.

Par contre il ne semble pas exister de relation étroite entre la gravité du tableau clinique et le taux sanguin de l'enzyme étudiée. Ainsi, dans un cas d'ictère grave, hépatite aiguë post transfusionnelle d'évolution mortelle (Obsé n° 15), au 2ème jour d'une évolution de 6 jours, nous n'observons qu'une faible élévation de la guanase d'ailleurs en accord avec celle des transaminases, l'océtémie restant d'ailleurs normale . Cette constatation rejoint celles faites par la plupart des auteurs à propos des autres tests de cytolyse.

Autre point important : il existe certainement un parallélisme assez étroit entre guanase, O. C. T. et transaminases.

En font foi :

1 - L'étude des taux moyens de ces enzymes au cours des 28 cas d'hépatites aiguës faisant l'objet de notre étude. Ainsi le taux moyen de la guanasémie a pu être chiffré à 11,5 unités soit près de 4 fois le taux normal. La même échelle s'observe pour l'océtémie dont le taux moyen s'élève à 1167,44 unités.

Quant aux transaminases, elles s'élèvent dans une proportion plus importante : 439,50 unités pour les S. G. O. T. soit un peu moins de 9 fois le taux de base, de même pour les S. G. P. T. soit 401,13 unités.

2 - L'étude détaillée des observations 27 et 28 (cf. Tableaux n° 4 et 5). Ainsi dans l'observation 27 il s'agissait d'une hépatite virale d'évolution prolongée chez qui nous avons pu pratiquer 12 dosages successifs complets de ces trois enzymes, tous les deux jours environ.

- Les taux de départ sont élevés dans des proportions grossièrement identiques , soit :

Taux de guanase de base	x	10
Taux d'O. C. T. de base	x	7
Taux de SGOT de base	x	14
Taux de SGPT de base	x	10

- A l'acmé de la cytolyse, le parallélisme est conservé avec les transaminases, l'O. C. T. ayant déjà amorcé sa chute. Il semble en effet exister un léger décalage de 2 ou 3 jours entre guanase et O. C. T. , cette dernière déclinant plus précocement.

- Au décours de l'hépatite, les taux normaux sont retrouvés de façon assez parallèle. Seules, les S. G. P. T. restent plus longtemps élevés, ce qu'avaient d'ailleurs noté FAUVERT et BOIVIN ainsi que PROKOPENKO.

Ces courbes d'évolution de la guanasémie permettent en outre de mettre en évidence un parallélisme certain quoique grossier entre guanase et bilirubine totale. Le retour de la guanase à la normale étant contemporain de celui de la bilirubine.

Enfin, nous n'avons pas observé de corrélation étroite entre l'élévation de la guanasémie et les perturbations d'autres épreuves fonctionnelles hépatiques: déficit des éléments du complexe prothrombique , taux du cholestérol total, positivité des tests de floculations....

Il n'existe pas non plus de corrélation évolutive. Dans les cas habituels, les signes biologiques de l'insuffisance cellulaire hépatique (déficit du complexe prothrombique, B. S. P.....) sont réparés avant que le taux de la guanasémie ne soit redevenu normal.

Le syndrome inflammatoire (positivité des réactions de floculation. Elévation des γ -globulines à l'électrophorèse) ne disparaîtra qu'un peu plus tard.

Enfin nous n'avons pas non plus mis en évidence de parallélisme net avec l'évolution du taux du fer sérique.

CONCLUSION

Dans les hépatites cytolytiques, la guanasémie évolue parallèlement aux autres enzymes bien que son taux maximum soit proportionnellement moins élevé que celui des transaminases S. G. O. T.

Deux types d'évolution ont été observés :

- une régression rapide de l'ictère en trois semaines. Dans ces cas, guanase ainsi qu'OCT et transaminases reviennent rapidement à la normale.

- une prolongation de l'ictère : l'évolution de la guanase sérique persiste alors dessinant même parfois de longues flèches de cytolyse aiguë. Le retour à la normale se fait enfin dans un temps variable.

Dans les hépatites cholostatiques, le syndrome de cytolyse est très discret ou absent et la guanase n'a pas d'élévation significative.

Il n'y a aucun parallélisme entre le taux de la guanasémie et les signes d'altération hépatique (tant signes d'inflammation que d'insuffisance). Seule la bilirubine semble évoluer avec un certain parallélisme.

Par contre il y a un parallélisme évolutif entre la guanase et O. C. T. et transaminases, bien que la guanase amorçe avec un certain retard sa chute par rapport à l'OCT.

Ce phénomène tient peut-être à la valeur respective de la demi-vie de ces enzymes ou à leur localisation différente dans les organites intracellulaires.

Le dosage de la guanase de valeur à la fois diagnostique et pronostique dans les hépatites cytolitiques, mérite donc de s'imposer parmi les tests de cytolyse hépatique.

B - LES HEPATITES CHRONIQUES

A côté des hépatites aiguës, les hépatites chroniques ont retenu notre attention. Il nous a été possible d'étudier 59 cas de cirrhose alcoolique ou d'autres étiologies.

I - LES CIRRHOSES ETHYLIQUES

Deux stades évolutifs doivent être distingués :

- . Les cirrloses compensées,
- . Les cirrloses décompensées.

En fait ce terme pourtant si courant de cirrhose décompensée est assez délicat à définir et un certain nombre de malades s'avère difficile à classer.

Nous basant sur des critères essentiellement cliniques, nous avons admis que serait considérée comme décompensée toute cirrhose présentant un syndrome oedemateux ou ascitique, des hémorragies digestives (étant éliminés bien sûr les cas où seule une lésion anatomique, de type ulcéreux par exemple, serait responsable de l'hémorragie), un ic-tère franc (bilirubine au dessus de 30mg/l). La plupart du temps, ces différents symptômes étaient d'ailleurs associés.

En fait parallèlement à ces critères cliniques, les altérations biologiques sont assez faciles à systématiser.

C'est ainsi que dans notre groupe de cirrloses éthyliques compensées, les signes d'insuffisance cellulaire étaient encore relativement discrets : Taux moyen de Prothrombine : 68,91 %. Rapport moyen S/G = 1,22. Cholestérol total modérément abaissé.

Seule la B. S. P. était toujours très effondrée (K situé entre 0,03 et 0,08). Quant au syndrome inflammatoire, il était d'intensité moyenne.

Au contraire dans notre lot de cirrloses décompensées, les signes de déficit hépatocellulaire étaient beaucoup plus accusés: le taux moyen de la prothrombine n'était que de 55,54 %. Le rapport moyen S/G était inversé = 0,97 .

Quant au syndrome inflammatoire, il était très accusé avec des tests de flocculation généralement très positifs et un bloc β γ important à l'électrophorèse.

a) Au stade de la compensation où les signes cliniques sont encore frustes et les signes biologiques hépatiques encore peu accentués, le dosage de la guanase peut-il être d'un certain intérêt ?

Nous avons réuni 14 cas de cirrhose compensée d'origine alcoolique soit 10 hommes et 4 femmes, dont nous avons fait une étude biologique détaillée, dans le tableau ci-joint (Tableau n°).

Parmi les 15 dosages effectués, un seul est à la limite supérieure de la normale = 3,5 (Obs. 6), ce qui explique que le taux moyen obtenu ne dépasse pas 0,91 unité. Il n'existe donc aucune augmentation du taux de la guanase sérique.

Par contre, nous avons observé 5 fois une élévation nette du taux d'océtémie avec un maximum à 1360 unités, le taux moyen étant lui-même supérieur à la normale : 326 unités. Même observation a été faite en ce qui concerne les transaminases SGOT dont le taux moyen s'élève à 72 unités avec des taux individuels allant de 24 à 138 unités (chiffre correspondant au taux d'O. C. T. le plus élevé).

Quant aux transaminases SGPT, leur taux moyen est tout à fait normal = 29,9 unités. Un seul dosage s'avère un peu élevé, correspondant d'ailleurs au taux de guanasémie le plus élevé.

En conclusion, nous pouvons donc affirmer que la cirrhose éthylique compensée n'influence absolument pas l'activité guanasique du sérum contrairement à ce qui s'observe pour OCT et transaminases S. G. O. T. et en accord avec les variations des transaminases SGPT.

b) Au stade de la décompensation

Nous avons pu observer 38 malades soit 28 hommes et 10 femmes d'un âge compris entre 78 et 37 ans, dont nous avons groupé les résultats des examens biologiques dans les tableaux suivants.

1 - Sur 45 dosages de guanase effectués, dosages effectués en parallèle avec ceux des transaminases et des OCT, nous notons :

- 17 dosages anormaux pour la guanase soit dans 37,7 % des cas,
- 15 dosages anormaux pour l'OCT soit dans 33,3 % des cas ,
- 28 dosages anormalement élevés pour les SGOT soit 62,2 % des cas ,
- 4 dosages anormalement élevés pour les SGPT soit 8,8 % des cas

Les maxima observés atteignant :

- 24 unités pour la guanase soit 8 fois le taux normal,
- 1040 unités pour l'océtémie soit 3,4 fois le taux normal,
- 370 unités pour les SGOT soit 3,4 fois le taux normal,
- 460 unités pour les SGPT soit 10,2 fois le taux normal.

Quant aux taux moyens, ils restent dans les limites de la normale en ce qui concerne guanase (soit 2,72 unités), O. C. T. (262,7

N°	DONNÉES SIGNALITIQUES	GUANASE	O.C.T.	TRANSAMINASES		BILIRU- BINE TOTALE	FER SÉRIQUE	PROTHROM- BINE	S/G
				SGOT	SGPT				
1	H. 38 ans Obs. 10.402	2,2	480	95	32	7,5	170	53	1,06
2	H. 34 ans Obs. 10.372	0,7	152	63	25	16	210	58	1,31
3	H. 48 ans Obs. 10.421	0	312	40	6	12	180	62	1,19
4	H. 53 ans Obs. 5023	0	216	71	15	4,5	120	76	1,69
5	H. 48 ans Obs. 10.572	0	< 5	68	33	17,5	200	76	1,78
6	H. 56 ans Obs. 10.410	3,5	912	92	70	8		75	1,30
7	F. 70 ans Obs. 8.327	1	416	73	26	7			1,32
8	F. 68 ans Obs. 8.366	0,4	28	95	27	27		87	0,95
9	H. 60 ans Obs. 10.849	0,8	304	68	17	8	60	76	0,60
10	H. 56 ans Obs. 10.538	1,4	< 5	89	20	3,5	140	52	1,36
11	H. 44 ans Obs. 10.503	2,4	1360	138	23		90	87	0,85
12	H. 48 ans Obs. 7.423	0	432	24	7	3,5	50	84	1,88
13	F. 65 ans Obs. 8426	0,	208	52	10	17		66	1,08
14	H. 59 ans Obs. 10.639	0,5	16	40	11	0		70	0,66

TABLEAU N° 8 RESUMANT LES RESULTATS OBSERVES DANS 14 CAS DE CIRRHOSSES ETHYLIQUES NON DECOMPENSEES.

N°	Données Signalétiques	Type de la Décompensation	Guanase	O.C.T.	Transaminases		Bilirubine totale	Prothrombine	S/G	Per sérique	DATE
					SGOT	SGPT					
1	H. 37 ans Obs. 10.332	Hémorragies - Ascite	1,3	176	135	16	22	48	0,86	30	
2	H. 75 ans Obs. 10.384	Ictère - Ascite - Encephalose	24	976	196	19	42	44	0,75		
3	H. 52 ans Obs. 10.181	Oedèmes - Ascite	0	72	24	5	7	43	1,22	100	
4	H. 62 ans Obs. 10.405	Ictère - Ascite	1,6 3,6 1,8	560 144 104	100 142 116	33 43 28	22 11 17	48 54 58	1,08 0,94 0,90	190 185 200	Avril 1967 Mai 1967 Octobre 67
5	H. 53 ans Obs. 10.398	Oedèmes- Ascite	2	192	108	9	20,5	39	0,62	30	
6	H. 55 ans Obs. 10.357	Hémorragies Oedèmes	1,2	80	36	9	6	100	1,28	75	
7	H. 37 ans Obs. 10.270	Ictère Ascite	6 3,8	328 168	135 73	18 8	42 16	40 55	0,80 1,08		Janvier 67 Avril 1967
8	H. 70 ans Obs. 10.337	Ascite - Oedèmes Encephalose - Ictère - Décès	0	<5	24	6	54	50	0,50		
9	H. 60 ans Obs. 10.301	Oedèmes - Ascite	1,2	<5	52	6	17	24	1	50	
10	H. 59 ans Obs. 5.501	Ascite - Oedèmes Hémorragies - Ictère - Encephalose	4,5 9,8	160 <5	178 150	43 48	290 57	35 37	0,91 0,97	185 170	Juin 1967 Aout 1967
11	H. 48 ans Obs. 10.583	Ascite - Subictère	3,2	824	144	23	24	76	0,99	55	
12	H. 73 ans Obs. 10.554	Oedèmes - Ascite	3	360	83	37	16,5	41	0,97	80	
13	H. 63 ans Obs. 9.568	Oedèmes - Ascite -	2	104	34	18	14	76		30	
14	H. 59 ans Obs. 10.596	Ascite	1,6	864	94	15	15,5	50	0,84	50	
15	H. 74 ans Obs. 10.360	Ascite	4,5 4,4	176 400	182 144	44 95	9 6,5	47 76	0,97 1,01	45 235	Avril 1967 Oct. 1967
16	H. 70 ans Obs. 10.601	Ascite - Phase pré- terminale	3,5	848	370	460	27	52	0,83	30	
17	H. 54 ans Obs. 10.423	Ascite - Ictère - Phase terminale Encephalose	1,6	<5	42	9	48	44	1,03	30	
18	H. 61 ans Obs. 10.502	Oedèmes - Ascite	0,6	32	20	9	11,5	60	1,25	35	
19	H. 53 ans Obs. 10.608	Ictère - Ascite	4,4	440	218	65	56	40	0,89	140	

N°	Données Signalétiques	Type de la Décompensation	Guanase	O.C.T		Transaminases		Bilirubine totale	Prothrombine	S/G	Fer sérique	DATE
						SGOT	SGPT					
20	F. 78 ans Obs. 8.375	Ascite	0,9	< 5	79	5	10	58	1,15			
21	F. 65 ans Obs. 8.126	Ascite	1	120	40	9	12	47	1,04	160		
22	F. 66 ans Obs. 8.354	Hémorragies	3	344	44	9	6	67	0,85	40		
23	F. 66 ans Obs. 8.219	Ascite	0	< 5	34	15	7	66	1,07	175		
24	F. 71 ans Obs. 8.288	Hémorragies - En- cephalose	7 10,5	872 1040	95 147	16 107	5 10	71 100	1,09 1,18			Mai 1967 Aout 1967
25	F. 67 ans Obs. 8.290	Ictère - Ascite	2	64	107	18	50	49	1,10	135		
26	H. 77 ans Obs. 10.466	Ictère - Ascite - Hémorragie termi- nale	3,6	472	52	13	60	55	0,83	120		
27	H. 58 ans Obs. 10.530	Ascite - Oedèmes	0,3	240	65	11	7	55	1,50	60		
28	H. 66 ans Obs. 10.542	Hémorragies - Encephalose	1,2	32	36	9	7,5	53	0,89	170		
29	H. 69 ans Obs. 10.615	Ascite - Oedèmes	1	< 5	37	11	18	60	0,84	190		
30	H. 70 ans Obs. 10.383	Hémorragies ter- minales	1,4	< 5	6	6	2	40	0,89			
31	F. 50 ans Obs. 10.149	Oedèmes - Hémorra- gies	1,4	104	20	5	1,5	76	1,83	70		
32	H. 50 ans Obs. 5.501	Hémorragie - Ictè- re - Encephalose terminale	9,8	< 5	150	48	57	37	0,97	170		
33	H. 48 ans Obs. 9.951	Hémorragies	4	< 5	26	7	7,5	53	1,71	25		
34	F. 65 ans Obs. 7.136	Ictère - Ascite	1	144	81	14	27	58	0,97	175		
35	F. 66 ans Obs. 6.179	Ascite	1,6	104	110	19	18	36	0,55	75		
36	F. 67 ans Obs. 5.463	Encephalose	0,9	< 5	40	8	8,5	66	1,43			
37	H. 38 ans Obs. 6.069	Ascite	3	424	78	17	10	69	0,72			
38	H. 57 ans Obs. 10.643	Ascite	5	760	135	48	27	86	0,66	80		

TABLEAU N° 9 RESUMANT LES RESULTATS OBSERVES DANS LES CIRRHOSSES ETHYLIQUES DECOMPENSEES. (38 cas)

unités) et transaminases SGPT (32, 97 unités), seules les S. G. O. T. ont un taux moyen supérieur soit 95, 04 unités.

Les variations du taux de la guanase dans les cirrhoses décompensées sont donc superposables à celles de l'O. C. T. et des transaminases S. G. P. T., les S. G. O. T. étant les plus modifiées.

Ces variations sont donc supérieures à celles enregistrées au cours des cirrhoses compensées.

Ce qui semblerait donc être le reflet d'une souffrance hépatique parenchymateuse.

Peut-on dès lors attribuer une certaine valeur diagnostique ou pronostique au dosage de la guanase sérique ?

2 - En fait, il semble que le taux de la guanasémie ne puisse en aucun cas être considéré comme reflétant l'état clinique du sujet. En particulier, il ne s'agit nullement d'un test d'évolutivité. C'est ainsi que dans quelques cas dont nous avons pu suivre l'évolution, aucun schéma évolutif n'a pu être mis en évidence : parfois la courbe de la guanasémie est légèrement ascendante (Obs. n° 10) dans d'autres cas, les taux restent identiques, ou légèrement décroissants (Obs. 4 et 7) et ceci ne correspond pas à l'évolution clinique.

3 - Nous avons voulu rechercher si l'état du malade, la présence ou l'absence d'ictère, d'oedèmes, d'ascite, d'hémorragie ou d'encephalose porto-cave influençait le taux de l'enzyme étudiée.

En fait nous n'avons pu mettre en évidence de corrélation nette.

Seule exception : sur un ensemble de 9 cas d'encephalose porto-cave, nous avons observé 6 fois une élévation nette du taux de la guanase sérique (24 unités, 9, 8 unités, 9, 8, 10, 5 et 7 unités). Ces chiffres élevés s'expliqueraient peut-être par la teneur élevée de la substance cérébrale en guanase et reflèteraient alors une souffrance cérébrale intense. Ceci n'est qu'une hypothèse mais présente un intérêt certain.

De même nous n'avons pas trouvé de parallélisme entre l'élévation de la bilirubine et celle de la GUANASE.

C'est ainsi que des taux de bilirubine supérieurs à 50 mg/litre s'accompagnent de taux normaux ou peu élevés de la guanase. Ce qui apporte une preuve supplémentaire à l'opinion généralement répandue : les ictères des cirrhoses ne paraissent pas devoir être rattachés à des poussées de cytolyse. Seul "dans les hépatites virales de rencontre", le taux de la guanasémie devrait revêtir un certain intérêt, mais il ne nous a pas été donné d'en observer au cours de notre étude.

N°	Données signalitiques	Etiologie	Type de la décompensation	Guanaase	OCT	Transaminases		S/G	Bilirubine totale
						SGOT	SGPT		
1	H. 36 ans Obs. 10.333	Hémochromatose idiopathique	0	1,2	112	54	20	1,74	280
2	F. 73 ans Obs. 8.305	Post virale	Ascite-Encephalo- lose terminale	1	256	101	21	0,91	24
3	F. 78 ans Obs. 8.220	Cirrhose biliaire	0	0,7	<5	24	14	1,46	7
4	F. 76 ans Obs. 8.395	Post virale	Encephalose	2,6	<5	92	12	0,35	22,5
5	H. 47 ans Obs. 10.566	Post virale	0	0	<5	12	3	1,47	165
6	H. 40 ans Obs. 5.261	Post virale	0	3	672	195	128	1,41	280
7	H. 37 ans Obs. 10.054	Hémochromatose idiopathique	0	0	16	43	40	1,75	230
									4

Tableau n° 10

RESUMANT LES RESULTATS OBTENUS DANS 7 CAS DE
CIRRHOSES NON ETHYLIQUES

4 - Enfin, notre lot de cirrhoses était assez important pour permettre la recherche de corrélations entre les modifications de l'activité guanase du sérum et des autres épreuves fonctionnelles.

Ces variations ont donc été comparées à celles de la prothrombine des tests de floculation, de l'électrophorèse, des protéines, c'est-à-dire des épreuves représentant l'insuffisance hépatocellulaire et le syndrome inflammatoire.

Par plus qu'avec la bilirubine, nous n'avons trouvé de corrélation statistique avec le déficit du complexe prothrombique. De même, le syndrome inflammatoire (qui a d'ailleurs un sub-stratum anatomique mesenchymateux) semble tout à fait indépendant de la nécrose des hépatocytes.

Il semble donc en conclusion que la cirrhose éthylique décompensée et ceci, quelque soit son mode évolutif, ne donne pas lieu à des modifications significatives du taux de la guanase sérique ou du moins que les augmentations rencontrées dans 37,7 % des cas n'aient qu'une signification physiopathologique et non diagnostique ou pronostique.

II - LES CIRRHOSSES NON ALCOOLIQUES

Ce groupe comporte 7 malades : 2 hémochromatoses idiopathiques, 1 cirrhose biliaire, 4 cirrhoses post-hépatitiques, dont 2 en phase de décompensation.

L'étiologie de la cirrhose semble ne pas intervenir dans les variations de guanasémie. C'est ainsi que dans les 4 cas de cirrhoses post nécrotiques nous avons observé des taux normaux.

La plupart des auteurs avaient d'ailleurs fait la même remarque à propos des transaminases et de l'O. C. T.

III - L'ETHYLISME PUR

Le dosage de la guanase nous est donc apparu comme d'un intérêt tout à fait relatif dans l'étude des processus scléreux hépatiques, en est-il de même aux stades initiaux de l'intoxication alcoolique : alcoolisme pur sans atteinte hépatique décelable ou stéatose au cours desquels on sait que l'O. C. T. s'élève notablement ?

a) Alcoolisme pur

17 cas d'alcoolisme pur ont retenu notre attention .

Il s'agissait de sujet dont l'éthylisme important n'était pas nié. Le bilan biologique hépatique était encore tout à fait normal. Seule, l'épreuve de clearance hépatique, le test de la B.S.P. était parfois déjà modifié.

Comme en fait foi le tableau I., nous avons observé deux fois une élévation importante de la guanasémie. L'observation n° 10.522 mérite d'être soulignée : il s'agissait d'un grand éthylique de 55 ans, chez qui le bilan biologique hépatique ne montrait encore aucun signe d'insuffisance hépatocellulaire, aucune trace de syndrome inflammatoire. Seule l'épreuve de la B.S.P. était perturbée: $K = 0,041$ (chiffre normal : $0,14$). A l'entrée dans le service, en l'absence d'ictère ou d'augmentation de la bilirubine, il existait un syndrome de cytolyse aigu avec une guanasémie à 15,4 unités et une ocetémie à 3.072 unités. Les transaminases étaient élevées dans une moindre proportion = 250 pour les SGOT, 150 pour les SGPT. Il faut préciser que le dosage avait été effectué à un instant où l'alcoolémie était nulle.

Après 15 jours de sevrage alcoolique, auxquels on avait ad-joint hépato et vitaminothérapie, un nouveau dosage était effectué : la guanase avait récupéré un taux normal : 1 unité. Quant aux transaminases et aux O. C. T., leur taux était en phase décroissante mais n'avait pas encore atteint un niveau normal.

Il semble que l'on se soit trouvé lors de notre premier dosage à une phase de nécrose parenchymateuse aiguë, "phase de cytolyse à gros débit", labile avec le sevrage.

Cette observation présente un double intérêt :

- elle constitue un argument important en faveur d'une hépatotoxicité directe de l'alcool, et sur le plan thérapeutique, elle semble démontrer que le sevrage suffit à arrêter l'évolution de la nécrose parenchymateuse à ce stage initial. La continuation des libations étant responsable de l'entretien du processus de nécrose qui peu à peu aboutirait aux modifications d'architecture et de vascularisation caractéristiques de la sclérose.

Cette cytolyse aiguë que l'on observe à ce stade initial de l'intoxication alcoolique serait intermittente et tout à fait latente. Ce qui explique que les dosages effectués sont souvent normaux.

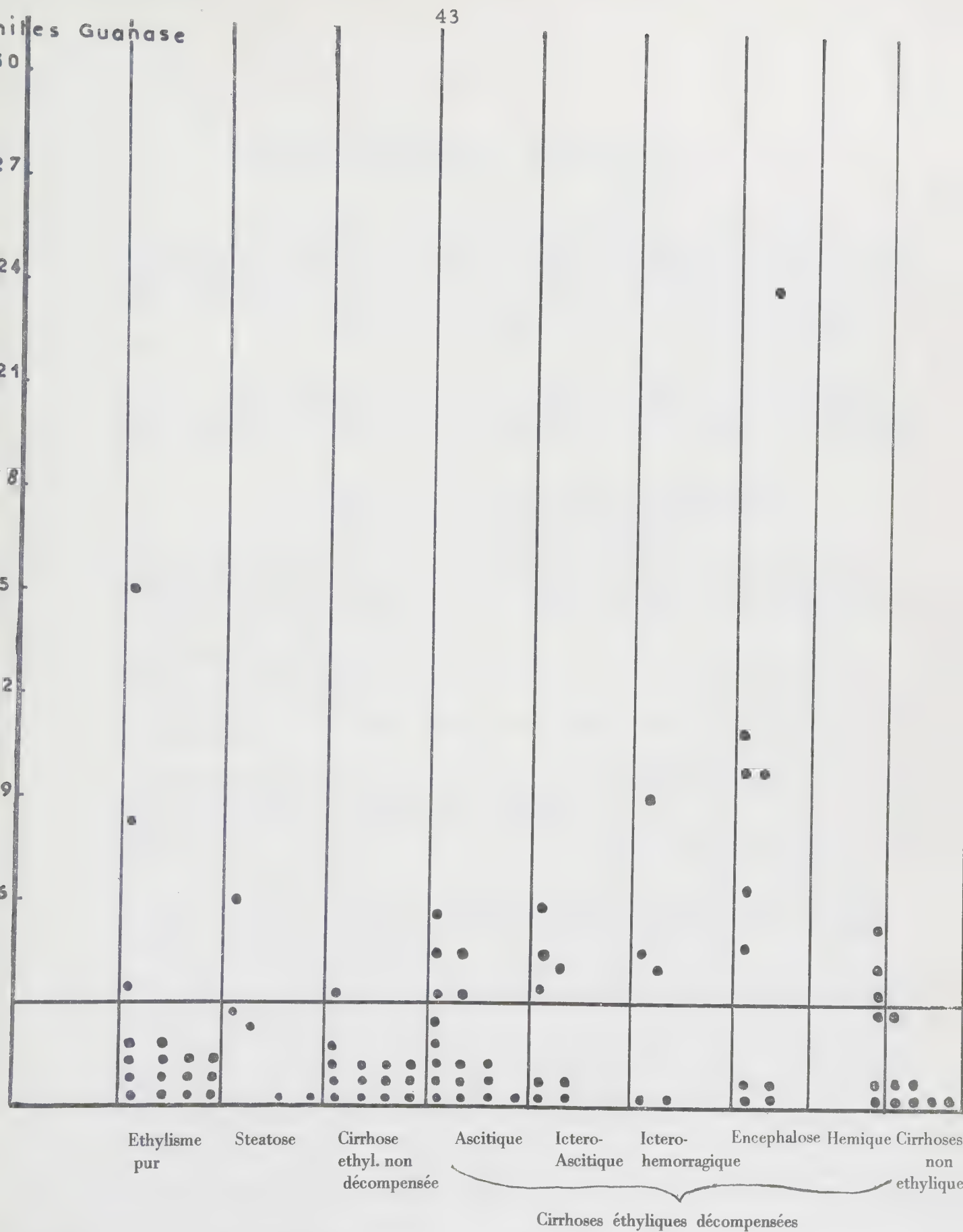
C'est ainsi que le taux moyen de la guanasémie observée dans nos 17 cas d'éthylisme pur ne dépasse pas 1,83 unités. Celui de l'O. C. T. atteint 589,20, celui des SGOT 83,89, celui des SGPT 32,94.

b) Stéatose

De même dans un cas de stéatose hépatique aiguë confirmée par l'examen nécropsique (Obs. 8464), sur 3 dosages effectués à quelques jours d'intervalle, nous n'avons observé qu'une seule fois une élévation de la guanasémie à 6 unités. Taux qui ne correspondait d'ailleurs pas à

une élévation de l'ocetémie. Seules les transaminases étaient un peu élevées.

Dans deux autres cas de stéatose confirmée par la P. B. F., (Obs. 8206 et 8239), le taux de guanase sérique était nul.



C - LES RETENTIONS BILIAIRES

Leur étude va nous permettre d'aborder le problème suivant: le dosage de la guanase permet-il d'orienter le diagnostic étiologique d'un ictère vers l'hépatite ou vers la rétention. C'est-à-dire permet-il de trancher entre ictère d'origine infectieuse et ictère d'origine mécanique ?

Deux questions auxquelles nous nous sommes efforcé de répondre.

11 observations ont été l'objet de notre étude. Dans 10 cas sur 11, le taux des phosphatases alcalines était élevé, réalisant un taux moyen de 27,81 unités avec des extrêmes de 70 et 4 unités. Il s'agissait de :

- 8 ictères par cancer de la tête du pancréas,
- 1 ictère par pancréatite chronique céphalique,
- 2 ictères par lithiasse du cholédoque.

Les résultats des examens biologiques pratiqués chez ces malades ont été groupés dans le tableau ci-joint (Tableau n° 12) . Leur étude nous a permis les remarques suivantes :

- . Le taux moyen de la guanasémie s'élève à 2,08 unités avec des taux extrêmes de 6 à 0 unités.
- . L'océtémie revêt un taux moyen de 467 unités par des extrêmes de 1776 et de 5 unités.
- . Quant aux transaminases, le taux moyen des SGOT atteint 160,45 unités pour des extrêmes de 380 et de 24 unités.
Celui des SGPT s'élève à 127,50 unités pour des extrêmes de 490 à 24 unités.

Ces chiffres à eux seuls permettent de mettre en évidence de façon manifeste l'absence d'élévation du taux de la guanase sérique dans les ictères par rétention.

La même remarque ne peut être faite en ce qui concerne OCT et transaminases, dont le taux moyen est légèrement élevé. Plusieurs explications en ont été proposées.

Celle d'une cytololyse à minima, hypothèse valable surtout en cas d'infection surajoutée, les dégâts parenchymateux étant alors plus faciles, en ce cas la guanase semble en infériorité pour révéler une cytololyse mineure mais ceci représente un avantage pour le diagnostic de rétention.

D'autres auteurs expliquent le fait par un simple reflux, ce qui paraît également plausible puisque ces enzymes sont physiologiquement

éliminés par la bile.

Quoiqu'il en soit les lésions cellulaires sont minimales et semblent n'influencer que rarement le taux de la guanasémie puisque nous ne notons sur 11 observations que 3 fois une élévation de celle-ci. Dans un cas (obs. 1), l'élévation est franche et l'explication est difficile. Dans l'obs. 9 le dosage a été effectué au cours d'une poussée angiocholique, ce qui explique peut-être la cytolyse observée.

Dans l'observation 8, l'élévation est très discrète.

En résumé, nous n'avons pas observé d'élévation manifeste de la guanase sérique au cours des ictères par rétention; ceci contrairement à ce qui a été noté pour ce qui concerne l'O. G. T. et les transaminases, modérément mais fréquemment élevées.

Le dosage de la guanase présente donc un intérêt certain dans le diagnostic étiologique des ictères: son absence d'élévation, jointe à une nette augmentation des phosphatases alcalines et à une élévation modérée de l'OCT et des transaminases constitue un argument très important, en faveur de l'origine mécanique de l'ictère.

ICTERES PAR RETENTION	CUANASES	OCT	SGOT	SGPT	PHOSPHA- TASES ALCALIN.	BILIRUBINE TOTALE
1 - Obs. 10.609 - H. 65 ans Néoplasme de la tête du pancréas	6	592	215		24	99
2 - Obs. 10.087 - H. 75 ans Néoplasme de la tête du pancréas	3	732	138	73	70	162
3 - Obs. 10.585 - H. 59 ans Néoplasme de la tête du pancréas	1,1	65	73	37	48	66
4 - Obs. 10.584 - H. 38 ans Néoplasme pancréatique céphalique avec blocage complet du hile du foie	0,6	1776	380	380	30	128
5 - Obs. 8387 - F. 84 ans Néoplasme de la tête du pancréas	2,7	72	24	26	4	185
6 - Obs. 8279 - F. Néoplasme de la tête du pancréas	0	128	125	74	10	50
7 - Obs. 8212 - H. 70 ans Néoplasme de la tête du pancréas	0	65	250	126	24	360
8 - Obs. 10.336 - H. 30 ans Pancréatite chronique céphalique diffuse	3,3	360			12	50
9 - Obs. 10.328 - H. 62 ans 1er séjour - Néoplasme de la con- vergence des canaux hépatiques 2ème séjour - Ictère persistant accès angiocholitique	0,8 3,8	5 1240	92 350	28 490	26 42	380 88
10 - Obs. 8246 - F. 67 ans Cholecystite lithiasique et li- thias du choledoque - Interv.	1,5	472	44	24		250
11 - Obs. 10.242 - H. 80 ans Ictère rétionnel par lithiasme choledocienne - angiocholite	2,2	224	74	17	16	27

TABLEAU N° 12 - RESULTATS OBSERVES DANS 11 CAS D'OBSTRUCTION DU CHOLEDOQUE

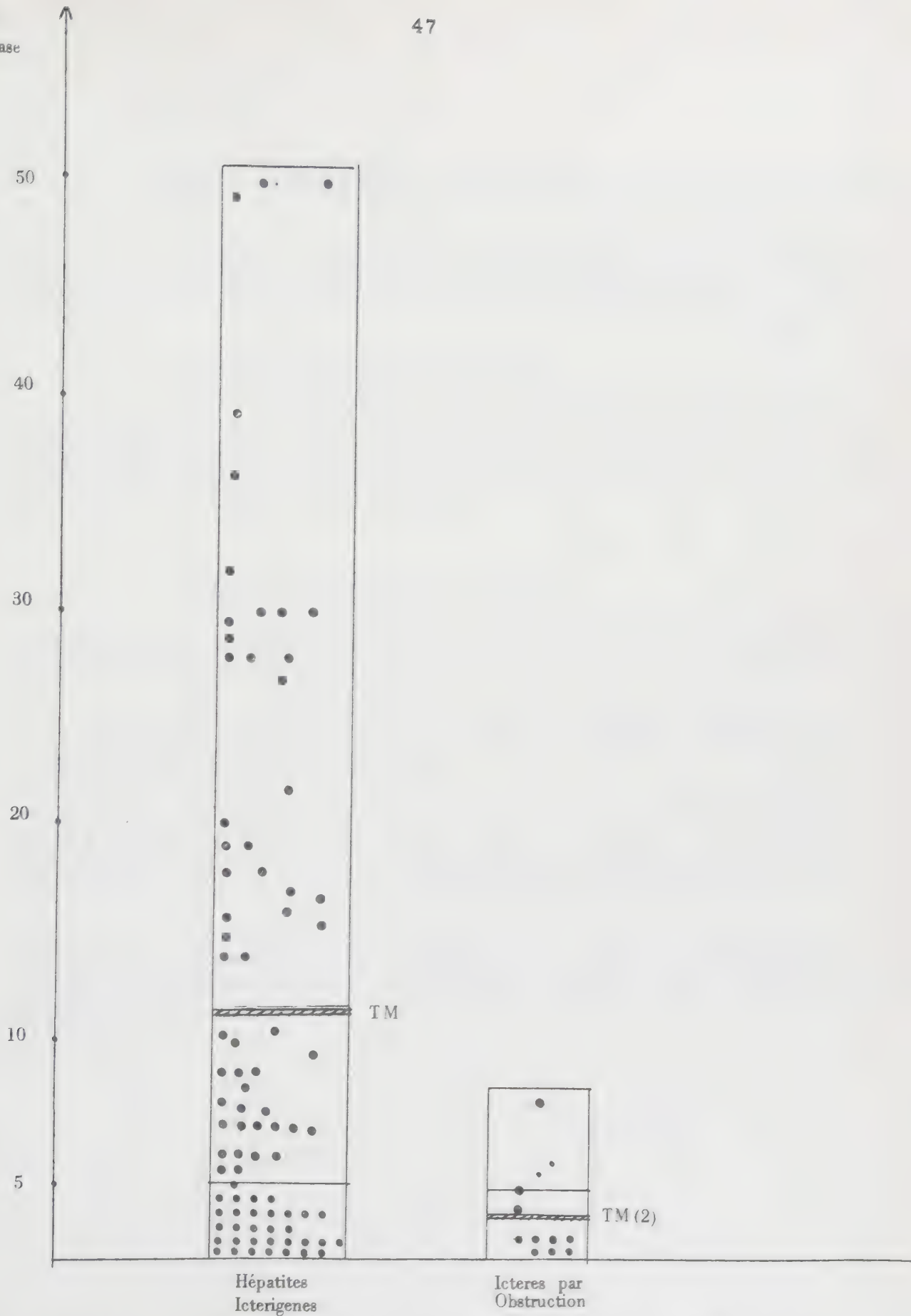


TABLEAU N° 13 - COMPARATIF DES DOSAGES DE GUANASE EFFECTUES AU COURS DES

D - LES LITHIASES BILIAIRES SANS RETENTION

Au cours de ce chapitre, nous envisagerons les lithiases biliaires sans rétention en différenciant celles ne s'accompagnant d'aucune infection de celles associées à une infection : cholecystite ou angiocholite.

1- Lithiases biliaires sans infection

Dans 4 observations sur 5, la guanase est restée dans les limites de la normale et ceci parallèlement aux autres enzymes. Dans une seule observation, il existait certainement une cytolysé assez importante, comme en faisaient foi guanase, O. C. T. et transaminases. Nous n'avons cependant pas d'explication à proposer.

2- Lithiases biliaires avec infection

L'infection facilitant la cytolysé hépatique, le dosage de la guanase peut-il nous apporter au cours de ces affections des renseignements intéressants sur l'état de la glande hépatique ?

Nous avons réuni deux cas de cholecystite lithiasique non accompagnée de rétention et un cas de lithiasé choledocienne et hépatique compliquée d'angiocholite urémigène.

Dans ces trois observations, nous n'avons jamais observé d'élévation de la guanasémie, le taux moyen de celle-ci s'élevant seulement à 0,9 unités, les O. C. T. étant d'ailleurs normales: taux moyen = 113,7 unités. Le taux moyen des transaminases SGOT était supérieur à la normale = 93 unités ainsi que celui des SGPT 85,5 unités.

Il semble donc qu'en aucun cas, l'existence d'une cholecystite ou d'une angiocholite n'ait perturbé la guanasémie et l'on doit admettre que son étude au cours de ces affections n'avance aucun argument diagnostique ou pronostique.

N°	DONNEES SIGNALITIQUES	GUANASE	O. C. T.	TRANSAMINASES		BILIRUBINE TOTALE
				SGOT	SGPT	
<u>LITHIASES BILIAIRES SANS INFECTION</u>						
1	Obs. n° 8017- H. 58 ans Lithiase vésiculaire et choledocienne	6, 2	840	224	269	11
2	Obs. n° 8399- F. 22 ans Lithiase vésiculaire	0, 8	248	42	44	38
3	Obs. n° 8400- F. 68 ans Lithiase vésiculaire	0	224	32	11	4
4	Obs. n° 1580- F. 56 ans Microlithiase vésiculaire	1, 6	296	95	20	6
5	Obs. n° 4903- H. 59 ans Lithiase vésiculaire	0	24	17	8	7, 5
<u>LITHIASES BILIAIRES AVEC INFECTION</u>						
6	Obs. n° 10.358-H. 65 ans Cholecystite lithiasique et lithiase choledocienne	1, 6	208	70	67	12
7	Obs. n° 8248- F. 62 ans Cholecystite chronique	0, 3	128	116	104	1
8	Obs. n° 6649- H. 62 ans Lithiase choledocienne et hépatique angiocholite urémigène	0, 8	5			5

Tableau :

RESULTATS OBSERVES DANS LES LITHIASES BILAIRES

E - LES CANCERS HEPATIQUES

Nous avons tenté dans ce chapitre d'élucider les points suivants :

- le taux de la guanase varie-t-il au cours des cancers hépatiques, qu'ils soient primitifs ou secondaires ?
- le dosage de cette enzyme peut-il être un test de diagnostic permettant :
 - soit de différencier cancer hépatique primitif ou secondaire ?
 - soit de faire un dépistage des métastases hépatiques devant un cancer viscéral reconnu ?

Nous avons recueilli 17 observations de cancers hépatiques, soit :

- 12 cancers secondaires,
- 5 cancers primitifs.

Cartographie hépatique, laparoscopie ou même laparotomie exploratrice ont pu permettre d'étayer le diagnostic.

Les résultats des examens biologiques couplés pratiqués au cours de ces 17 observations se trouvent résumés dans le tableau n°

Leur étude analytique permet les remarques suivantes :

Nous avons trouvé une moyenne de 5,52 unités pour la guanase avec des extrêmes de 31,5 à 0 unités, alors que pour les O.C.T. avec des extrêmes s'étendant de 1920 à 5 unités, le taux moyen atteint 502,64 U. De même, le taux moyen des transaminases est supérieur à la normale avec 142,31 unités et 62,12 unités pour les SGPT avec des valeurs extrêmes de 550 et 4 unités.

Cependant, cette élévation du taux de la guanase ne peut présenter qu'une valeur relative puisque, très inconstante, retrouvée seulement dans 6 observations soit 35,93 % des cas.

Par ailleurs il ne semble pas que le dosage de la guanase permette de distinguer cancer primitif et secondaire.

Mais, fait à remarquer : dans les formes comportant un ic-tère le taux de guanase apparaît comme étant supérieur : taux moyen : 10, 14 u.

Dans trois cas sur les 5 que nous avons pu réunir, le taux était nettement élevé soit dans 60 % des cas. Cependant, il ne semble exister aucun parallélisme entre le taux de la bilirubine et celui de la guanase.

Quant au taux des phosphatases alcalines, il représente un excellent test puisque sur nos 17 observations nous n'avons observé que deux fois un taux normal. Il semble en outre n'exister aucune relation

entre le degré de la rétention et l'intensité de la cytolypse.

En conclusion l'élévation du taux sérique de la guanase quoique inconstante, jointe à celle des phosphatases alcalines, constitue un argument important dans le diagnostic du cancer hépatique, ceci d'autant plus que, comme nous l'avons vu la cholostase pure des rétentions biliaires, ne modifie pas le taux de la guanasémie.

La guanase pourrait donc être d'une certaine aide diagnostique dans la détection des métastases hépatiques, d'autant plus que les cancers primitifs, notamment digestifs, ne provoquent pas, par eux-mêmes, de modifications du taux sanguin de cette enzyme.

CANCERS HEPATIQUES	Guan.	OCT	3GOT	SGPT	Phosphat. alcalines	Bilirubine totale	Proth.	α 20
1 - Obs. 10.313 H 44 ans Néoplasme hépatique primitif	6	118	66	17	14	10.5	66	1.5
2 - Obs. 10.488 H 67ans Néoplasme hépatique primitif sur terrain ethyl.	0	28	79	4	24	10	59	17
3 - Obs. 10.621 H. 61Ans Adeno cancer avec cirrhose.	1,7	200	104	37	30	208	55	16
4 - Obs. 4.309 H. 70ans Néoplasme hépatique primitif	2	92	26	4	23,4	6	70	16
5 - Obs. 10.316 H. 73ans Néoplasme hépatique primitif avec aspect cirrhotique antérieur	2,8	1824	225	45	24,8	19,5	64	8
6 - Obs. 10.350 H. 64ans Cancer de la vésicule avec métastases hépatiques	7,6	1000	196	140	42	250	60	14,5
7 - Obs. 10.397 H. 76ans Métastases hépatiques secondaires à un cancer pulmonaire	31,5	736			15	140	54	14.5
8 - Obs. 10.354 H. 32ans Cachexie néoplasique Foie marronné, origine inconnue	8,6	1920	930	550	87	38	60	11,5
9 - Obs. 10.448 H. 60ans Néoplasme hépatique secondaire à un cancer du sigmoïde	0	392	36	10	4	11	100	14
10 - Obs. 8320 F. 59ans Néoplasme hépatique secondaire à point de départ inconnu	1,1	400	56	15	14	2,5	90	13
11 - Obs. 10.607 H. 76ans Néoplasme hépatique secondaire. Point de départ inconnu	0,7	584	76	20	9	10	72	10,2
12 - Obs. 8406 F. 78 ans Néoplasme hépatique secondaire à un cancer de la vésicule	3,6	5	164	17	22,2	2	53	17,5
13 - Obs. 10.462 H. 76 ans Néoplasme hépatique secondaire à un épithélioma cutané	0,6	424	52	35	35	11	60	8
14 - Obs. 10.042 H. 76 ans Néoplasme hépatique secondaire à un cancer de l'ampoule de Vater	0	56	13	5	0,6	3	100	12
15 - Obs. 8.203 F. 59ans Métastase hépatique d'un cancer gastrique	0	112	48	10	6	1.5	72	22
16 - Obs. 10.111 H. 76 ans Néoplasme hépatique secondaire à une tumeur digestive	1,7	541	145	6	23	11	78	12
17 - Obs. 10.193 H. 48ans Néoplasme hépatique secondaire. Point de départ inconnu	3,1	10	71	14	5	15	70	19.5

TABLEAU N° 15 - LES CANCERS HEPATIQUES.

F - LES MALADIES PANCREATIQUES

Mis à part les cancers de la tête du pancréas et les pancréatites chroniques céphaliques responsables de rétention biliaire que nous avons étudiés plus haut, nous avons pu réunir 6 observations de maladies pancréatiques :

- 5 Pancréatites chroniques,
- 1 Cancer du pancréas.

Nous avons obtenu dans ces affections un taux moyen de 0,566 unités de guanase, avec un taux extrême de 3,4 (Obs. 10.514) ceci dans un néoplasme du corps pancréatique envahissant la région céphalique.

Cette élévation légère correspondait alors à une nette élévation du taux d'O.C.T. (1792 unités) et des transaminases (132 pour la SGOT , 78 pour la SGPT) traduisant l'existence d'une cytolysé dont l'explication est difficile.

Le taux moyen observé de l'Océtémie dépasse la normale soit 449 unités. Celui des transaminases SGOT : 44,5 unités est normal ainsi que celui des SGPT.

En conclusion, on peut donc affirmer que dans les maladies pancréatiques dépourvues de caractère ictérique, le dosage de la guanase n'est d'aucun secours tant du point de vue diagnostique que pronostique.

	GUANASE	O. C. T.	SGOT	SGPT	AMYLASEMIE	AMYLASURIE	BILIRUBINE TOTALE
1- Obs. 10. 320 - H. 48ans Lithiase pancréatique sur terrain éthylique	0	< 5	6	3			3
2- Obs. 10. 368-H. 63 ans Pancréatique chronique ou subaiguë	0	40	44	25	110	870	5
3- Obs. 7797- F. 61 ans Pancréatite chronique avec steatorrhée	0	< 5	22	5	81	140	6
4- Obs. 10. 206- H. 59 ans Pancréatite chronique li- thiasique. Duodenopancré- atectomie céphalique	0	92	28	18	319	1400	4
5- Obs. 10. 306- H. 50ans Pancréatite chronique avec sténose duodénale. Duodenopancréatectomie	0	760	34	24	92	372	7, 5
6- Obs. 10. 514- H. 61ans Cancer du pancr. Inter- vention: cancer du corps envahissant la région céphalique.	3, 4	1792	132	78			6

Tableau n° 10 : LES MALADIES PANCREATIQUES

G - LES ETATS D'INSUFFISANCE HEPATO-BILIAIRE

Jusqu'alors nous n'avons considéré que des états franchement pathologiques. Mais à côté de ces états morbides, il existe des sujets présentant des troubles de la série hépato-biliaire que l'on étiquette communément : "petite insuffisance hépato-biliaire".

C'est ainsi que nous avons réuni 4 observations de syndrome de dyskinésie biliaire et un cas de syndrome dyspepsie-migraine, dans lesquels le taux de la guanase était normal; ceci ne nous a pas surpris, si l'on admet que l'élévation de la guanase sérique est le reflet d'une nécrose parenchymateuse hépatique.

MALADIES DIVERSES

Enfin, nous avons pu recueillir :

- un cas de cholecystite chronique non lithiasique chez un homme de 43 ans qui fut cholecystectomisé (Obs. 10.511). Le taux de la guanase était resté normal.
- un cas de kyste hydatique du dôme hépatique chez un homme de 47 ans (Obs. 10.658). La guanase s'est révélée absolument normale ainsi que les autres tests de cytolyse.
- de même, dans un cas d'hépatite bilharzienne chez une femme de 26 ans (Obs. 8.282) chez qui la ponction biopsie hépatique avait d'ailleurs montré, l'intégrité du parenchyme hépatique avec l'existence seulement d'une capsulite, la guanasémie s'élevait seulement à 0,4 unités.

CONCLUSIONS

I - Parmi la gamme de tests visant à l'exploration hépatique, l'enzymologie a pris ces dernières années une place de choix. Nous nous sommes intéressé en particulier à la GUANASE, enzyme jouant un rôle dans le métabolisme des purines en transformant la Guanine en Xanthine, avec libération d'ammoniac. Sa spécificité hépatique a été affirmée par des méthodes de dosages histochimiques et l'étude de 102 sujets témoins, ne présentant pas d'affections hépato-biliaires.

II - Au cours de notre étude, qui a porté sur 258 malades, nos dosages ont été pratiqués sur le sérum, suivant une méthode dérivée de celle de CARAWAY, basée sur le dosage par la réaction de Berthelot de l'ammoniac libéré par l'action de la guanase sur un substrat guanine. Ces dosages effectués à l'appareil technicon présentent l'avantage d'être relativement simples, rapides et peu onéreux.

Les résultats sont exprimés en unités internationales.

Chez les sujets ne présentant pas d'affection hépato-biliaire (102 obs.) nous avons trouvé un chiffre moyen de 0,70 unités et nous admettons comme limite supérieure de la normale le chiffre de 3 unités.

III - Une étude expérimentale portant sur 260 animaux intoxiqués par le tétrachlorure de carbone, a montré une nette augmentation du taux sérique de la guanase qui atteint son maximum (10 fois le taux de base), 36 heures après l'intoxication pour retrouver un chiffre normal à la 72ème heure. Cette évolution est parallèle quoique plus amortie, à celle des transaminases et de l'O. C. T.

IV - Dans le cadre de la pathologie hépato-biliaire, (156 observations) nous nous sommes efforcé de dégager l'importance de ce test enzymatique tant du point de vue diagnostique que pronostique.

a) Nous avons trouvé une augmentation significative et constante de l'activité guanasique du sérum dans les 26 cas d'hépatites virales aiguës de type cytolytique, la moyenne du chiffre le plus élevé atteignant 20,22 unités.

Les dosages de la guanase nous semblent donc d'un intérêt certain dans le diagnostic de cette affection et dans la surveillance de son évolution, toute persistance de son élévation étant en faveur de la prolongation du processus pathologique, toute réascension du taux enzymatique laissant prévoir une rechute.

Dans les formes habituelles, la durée de l'hyperguanasémie ne dépasse pas 3 semaines.

Dans les formes cholostatiques, comme cela est classique pour les autres enzymes, la guanasémie n'est pas modifiée (2 cas).

b) Dans les hépatites chroniques (79 cas), qu'il s'agisse de cirrhose compensée ou décompensée (ascite, ictère, hémorragie, encéphalopathie portocave) ou de stéatose, ou enfin d'éthylisme pur nous n'avons pas observé de modifications significatives : le taux de la guanase ne dépassant pas habituellement 3 unités.

c) Dans les obstructions biliaires par lithias cholodocienne (2 cas) ou compression pancréatique (9 cas) (Cancer ou pancréatite chronique) la guanasémie n'est pas modifiée (taux moyen : 2,08 unités). Ce fait constitue un test très intéressant pour le diagnostic étiologique d'un ictère.

d) Dans les néoplasmes hépatiques primitifs ou secondaires, (17 cas) l'élévation de la guanasémie (chiffre le plus élevé: 31,5 unités) s'observe mais de façon assez inconstante. Cette élévation est alors d'un appoint important pour le diagnostic, permettant peut-être dans certains cas le dépistage précoce d'une métastase hépatique d'un cancer viscéral.

e) Les lithiases vésiculaires et cholodociennes sans rétention (8 cas), les pancréatites chroniques (5 cas), les cancers du pancréas sans rétention biliaire (1 cas) n'entraînent pas d'élévation de la guanasémie. (Taux moyen : 1,41 dans les affections biliaires
0,56 dans les pancréatites.

V - La confrontation de la guanase sérique avec les autres enzymes de l'exploration fonctionnelle hépatique montre qu'il s'agit d'un test de cytolysé et non d'un test d'insuffisance hépatique. Il n'a pas été trouvé de corrélation avec les tests d'insuffisance hépatocellulaire et les signes d'inflammation.

Par contre, une corrélation existe entre la guanasémie et les transaminases SGOT et SGPT et l'O. C. T.

Cependant la guanase paraît d'une sensibilité moindre que

celle des SGOT et de l'O. C. T., alors qu'elle est très comparable à celle des SGPT.

A cet égard, il faut souligner la persistance d'une guanasémie sensiblement normale dans les ictères rétentionnels contrastant avec une élévation modérée habituelle de l'O. C. T. et des S. G. O. T. et S. G. P. T., d'où son intérêt de premier plan dans le diagnostic des ictères.

VI - L'évaluation de l'activité guanasique du sérum, reflet de la cytolyse, mérite donc de figurer dans l'enzymogramme hépatique.

La multiplication des tests enzymatiques de la cytolyse paraît en effet capable de fournir une correction à l'absence de spécificité rigoureuse de chacun d'eux.

VU, le Doyen :

Le Président de la thèse :

J. F. CIER

Professeur M. GIRARD

VU et permis d'imprimer

LYON, le 30 MAI 1968

Le Recteur, Président du
Conseil de l'Université

P. LOUIS

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - AUZEPY Ph., BOIVIN P., FAUVERT R.
Le syndrome de cytolyse hépatique
Rev.Int.Hépat., 1960, X, 3, 483.

- 2 - BEL A., LEVRAT R., NESMOZ J., LEMONTEY A., et
GIRARD M.
Evolution comparée de l'ornithine ~~carbamyl~~ transférase
(O. C. T.) et des transaminases sériques après intoxication
aiguë au tétrachlorure de carbone chez le Rat.

Les hépato-néphrites toxiques - 8e Réunion Nationale des
Centres de lutte contre les Poisons. Masson - 1968 - 27

- 3 - BOIVIN P., FAUVERT R.
Valeur comparée du dosage de quelques activités enzymati-
ques sériques en pathologie hépatique.
Presse Médicale, 1964, 72, 54, 3271.

- 4 - BOIVIN P., BESSON R., HARTMANN L., FAUVERT R.
Les transaminases du sérum en pathologie hépato-biliaire.
Rev.Franç.Et; Clin.Biol., 1959, IV, 349.

- 5 - BOWKIEWICZ-SURMA E., KRAWCZYNSKI J.
Détermination of guanase activity in serum and tissues of
normal rats and of rats intoxicated with carbon tetracholide.
Clin.Chim.Acta, 1966, 16, 29.

- 6 - BRAUNER R., SORU E., MINCU IULIAN, NEGONESCU V.,
HOANCA O.
L'enzymogramme restreint dans les hépatites chroniques et
dans les cirrhoses hépatiques.
Rev. Int.Hepat., 1961, XI, 6, 509.

- 7 - CARAWAY W.T.
Colorimetric determination of serum guanase activity
Clin.Chem., 1966, 12, 4, 187.

- 8 - COTTE J., FREYCON F., MATHIEU M., COLLOMBEL C.
Enzymogramme sérique au cours des affections hépatiques de l'enfant et du nourrisson.
Ann. Pediat., 1965, 12, 778.
- 9 - DE LAMIRANDE G., ALLARD Cl., CANTERO A.
Purine metabolizing enzymes in normal rat liver nandovikoff hepatoma.
Cancer Res. 1958, 18, 952.
- 10 - ERLINGER S., HUYNH NGOC XUAN, BENHAMOU J.P., FAUVERT P.
Les phosphatases alcalines du sérum au cours des maladies du foie.
Presse Médicale, 1965, 73, 1.
- 11 - GIUSTI G., GALANTI B.
Ricerche su alcune deaminosi del siero in corso di epatite virale umana e sperimentale.
Minerva Medica, 1965, 56, 101, 4448.
- 12 - GRIFFAULT F.
Valeur du dosage de l'Ornithine carbamyl transferase du serum en pathologie digestive.
Thèse Lyon 1965.
- 13 - HADDAD N., KCHOUK M., HORAK M.
"Intérêt du dosage de la Guanase sérique en clinique humaine"
Extrait des Archives de l'Institut Pasteur de Tunis- 1967, 44, 223-228.
- 14 - HOGEBOM G.
Methods in enzymology.
Academic Press, New-York, 1955, vol. I, 16.
- 15 - HUE A.C., FREE A.H.
An improved method for the determination of guanase in serum or plasma.
Clin. Chem., 1965, 11, 708.
- 16 - KALCKAR H.M.
Differential spectrophotometry of purine compounds by means of specific enzymes - III - Studies of the enzymes of purine metabolism.
J. Biol. Chem. 1947, 167, 461.

- 17 - KCHOUK M., HORAK M., HADDAD N.
 "Activité guanase dans le sérum humain normal "
 Extrait des Archives de l'Institut Pasteur de Tunis, 1967,
 44, 217-222.
- 18 - KNIGHTS E.M. Jr., WHITE HOUSE J.L., JUE A.C., SANTOS C.S.
 Serum guanase determination : a liver function test.
 J. Lab. Clin. Med., 1965, 65, 355.
- 19 - LEVINE R., HALL J.C., HARRIS C.A.
 Guanase activity in normal and neoplastic human tissue.
 CANCER, 1963, 16, 269.
- 20 - MORETTI G.F., STAEFFEN J., BALLAN P.
 La nécrose parenchymateuse au cours de la cirrhose alcoolique du foie.
 Presse médicale, 1964, 72, 52, 3109.
- 21 - MORETTI G.F., STAEFFEN J., DEMANGE G., BALLAN P.,
 GACON J.
 L'activité ornithine carbamyl transférasiqne du sérum. Son
 intérêt clinique en pathologie hépato-biliaire.
 Presse Médicale, 1960, 68, 30, 1177.
- 22 - POLONOWSKY M., BOULANGER P., MACHEBOEUF M., ROCHE J.
 Biochimie Médicale, 1952, 508 .
- 23 - PROKOPENKO M.
 Contribution à l'étude des transaminases sériques au cours
 des affections hépato-biliaires.
 Thèse Lyon 1961.
- 24 - ROUSH A., NOERIS E.R.
 Deamination of 8 azaguanine by guanase
 Arch. Biochem. 1950, 29, 124.
- 25 - SANDRA MAC LEOD , A.R.T.
 " Evaluation of serum guanase as a liver function test "
 Canadian Journal of Medical - 1966, 18, 60 .
- 26 - SCHMIDT G.
 Über den fermentativen abbau der guanylsäure in der kanin-
 chenleben.
 Z. Physiol. Chem. , 1932, 208, 185 .

- 27 - SCHMIDT G., ENGEL F.
Microdetermination of purine substance int tissues.
Z. Physiol. Chem., 1932, 208, 225 .
- 28 - TALWAR G.P., GOEL B.K., MANSCOR M., PANDA N.C.
Guanase activity in brain.
J. Neurochem., 1961, 8, 310.
- 29 - VARAY A., MASSON M.
Enzymogramme restreint dans l'exploration fonctionnelle
du foie.
Presse Médicale, 1964, 73, 46, 2709 .
- 30 - ZIMMERMAN H.J., KODERA Y. et WEST M.
Rate of increase levels of cytoplasmic and mitochondrial
enzymes in experimental carbon tétrachloride hepata toxicity.
J. Lab. Clin. Med. 1965, 66, 2, 315.

TABLE DES MATIERES

	<u>Pages</u>
CHAPITRE I : GENERALITES	1
CHAPITRE II : LA GUANASE, ENZYME SPECIFIQUE DU FOIE	5
CHAPITRE III : METHODOLOGIE	8
CHAPITRE IV : ETUDE EXPERIMENTALE	16
CHAPITRE V : ETUDE CLINIQUE	21
I / MALADIES SANS INCIDENCE HEPATO-BILIAIRE	22
II / MALADIES DU FOIE ET DE L'ARBRE BILIAIRE	26
A/ LES HEPATITES AIGÜES	26
B/ LES HEPATITES CHRONIQUES	33
C/ LES RETENTIONS BILIAIRES	44
D/ LES LITHIASES BILAIRES SANS RETENTION	48
E/ LES CANCERS HEPATIQUES	50
F/ LES MALADIES PANCREATIQUES	53
G/ LES ETATS D'INSUFFISANCE HEPATO-BILIAIRE	55
CONCLUSIONS	56
BIBLIOGRAPHIE	59

